Medizin. Abteilung des Städt. Wenzel-Hancke-Krankenhauses zu Breslau
Primärarzt Dr. Steinbrink

Über reaktive Blutbildveränderung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades in der Medizin
der hohen medizinischen Fakultät der Schlesischen
Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Johannes Koschel

1939

Breslauer Genossenschafts-Buchdruckerei E. G. m. b. H., Breslau 1, Ursulinerstr. 1

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Breslau.

Berichterstatter: Prof. Dr. Gutzeit

Dekan: Prof. Dr. Gutzeit

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dem Andenken meines Vaters

Einteilung.

I. Leukopenische Formen.
II. Leukocytäre Formen.
IIa. Mischbilder.

Als W. Schultz 1922 zum ersten Male das Krankheitsbild beschrieb, das unter dem Namen „Agranulocytose" (Agr.) in die Literatur einging, da glaubte er ein vollständig selbständiges Krankheitsgeschehen mit fest umrissenen Symptomen vor sich zu haben. Unter den nun in großer Zahl folgenden Veröffentlichungen fanden sich jedoch bald Krankheitsbilder, die zwar die hochgradige Leukopenie aufwiesen, sich sonst jedoch in ihrer übrigen Symptomatik und ihrem Verlauf beträchtlich von dem von Schultz beschriebenen Bilde unterschieden. Es mehrten sich nämlich die Beobachtungen, bei denen neben der Granulocytopenie (Grnlpn.) oft auch eine mehr oder weniger ausgeprägte Anämie oder Thrombopenie auftrat, sodaß sich die Agr. oft dem Bilde der Aleukie Frank bzw. der Panmyelophthise (Panm.) so anglich, daß man von einer Krankheit sui generis kaum noch sprechen konnte. Während nun Schultz noch immer an seiner ursprünglichen Auffassung von einer „selbständigen Krankheit" festhielt, wollten andere Autoren nur ein Symptom in ihr sehen. Zittkowski glaubte an eine Sepsis mit Schädigung des Knochenmarks (K. M.) durch Streptokokken, da ihm die Züchtung bei einer Reihe seiner Beobachtungen geglückt war, eine Auffassung, die jedoch durch die weiteren Beobachtungen nicht bestätigt werden konnte.

Außer den schon erwähnten fließenden Übergängen zur Aleukie und Panm. fanden sich eine Reihe von Beobachtungen, bei denen die Agr. in Beziehungen zu anderen Krankheitsbildern trat. So beschrieben Gutzeit, Borchhardt, Schäfer, Fälle von Agr., die in Myeloblastenleukaemien (Myeloblik.) bzw. leukämische Reaktion umschlugen, Kissling sogar den wiederholten Umschlag bei dem gleichen Patienten, wie umgekehrt auch Beobachtungen bekannt sind (R. Weindel), wo die Myeloblik. — auf Thorium-X-Strahlen, aber auch ohne diese Behandlung — in eine Panm. übergeht. Frank und Decastello (zitiert nach Frank) weisen gleiche Beobachtungen auf. Wir selbst können ein Gleiches berichten.

Neben den in ihrer Genese ungeklärten Fällen von Agr. fanden sich immer mehr Beobachtungen, bei denen rein exogene Faktoren zur Auslösung einer Agr. führten. Neben den Schwer-

metallsalzen brachten Röntgen- und Radiumstrahlen ein gleiches Krankheitsbild hervor, weiterhin beschrieb u. a. Schur eine Agr. nach Spritzen mit Typhus-Vakzinen. Zontscheff beobachtete eine Granulocytopenie nach Atophan; wir selbst sahen Leukopenie nach Spritzen von Coli-Antigen. Auch als Folgezustand einer schweren Infektionskrankheit ist sie beschrieben; so sahen E. Schilling ihr Auftreten nach Diphtherie, Bennet und Pfeiffer und Güthlein nach Grippe bzw. Scarlatina. Auch wir verfügen über gleiche Beobachtungen (s. u.). Über die in jüngster Zeit beobachteten Fälle von Agr. nach Amidopyrin und ähnliches wird weiter unten noch zu sprechen sein. Wichtig erscheint uns noch die Beobachtung von E. Wolf, nach der von 2 Geschwistern auf den gleichen Infekt hin, das eine Kind eine Agr., das andere eine Myeloblik. bekamen.

Aus diesen Beobachtungen heraus kommen daher eine ganze Reihe von Verfassern — Brogsitter, Kreß, Wolf, Seiler u. a. zu der Auffassung, in den oben erwähnten Krankheitsbildern keine Krankheit an sich, sondern nur eine Reaktion auf irgend einen Infekt zu sehen, wobei es bei der gleichen Noxe einmal zur Agr., das andere Mal zu dem entgegengesetzten Krankheitsbild kommen kann. Seiler und Vonkennel sprechen nachgerade von einem „Pendelausschlag nach der Minus- bzw. Plusseite".

Seiler weist an Hand seiner Fälle, die fließende Übergänge von „reiner" Agr. zur Leukämie, von der einfachen Anaemie zu so einem komplizierten Krankheitsbild wie sein Fall 27 bilden, darauf hin, daß bei fast allen seinen Beobachtungen ein chronischer Infekt in der Anamnese zu verzeichnen ist, der ganz allgemein gesprochen zu dem Formenkreis des „Rheumatismus" gehört und den er als die Ursache der sog. reaktiven Blutkrankheiten ansieht. Sicherlich müssen aber bei Auslösung dieser Krankheitsbilder noch andere Faktoren eine Rolle spielen. Seiler selbst weist auf die Möglichkeiten konstitutioneller bzw. familiärer Faktoren hin. In der Literatur finden sich eine Reihe von ähnlichen Beobachtungen; es sei nochmals an die Mitteilung von Wolf erinnert, nach der 2 Geschwister erkrankten, Birkel beschreibt gleichfalls einen Fall von aplastischer Anaemie, bei der die Geschwister sämtlich ein anormales Blutbild aufwiesen. Uns ist ein Fall bekannt, bei der der Bruder an einer myeloischen Leukämie ad exitum kam, während die Schwester eine anhaltende Leukopenie aufweist. Neuerdings beschreibt Arneth einen Mann mit auffälliger absoluter Lymphocytose atypischer Lymphocyten, dessen Schwester gleichfalls — wenn auch in geringerem Maße — krankhafte Blutveränderungen aufweist. Shungo Osato fällt bei 6 Fällen von aplastischer Anämie auf, daß 5 die Blutgruppe 0 besitzen und weist auf die Möglichkeit

einer konstitutionellen Bereitschaft hin. In gleichem Sinne ist seine Beobachtung zu verwerten, daß man in Amerika und Europa Tausende von perniziösen Anämien kennt, in Japan dagegen keine 10 beschrieben sind, während dort die aplastischen Anämien außerordentlich häufig wären. Führten also diese ganzen Beobachtungen bei einem Großteil der Verfasser dazu, in den geschilderten Krankeitsbildern den Ausdruck einer Reaktion auf einen Infekt oder anderen Reiz zu sehen, wobei konstitutionelle rassische, vielleicht erbbiologische Faktoren eine Rolle spielen, so findet diese Auffassung u. E. eine weitere Stütze an Beobachtungen, die besonders in letzter Zeit veröffentlicht wurden. Wir meinen damit die Agr. als Folge von Medikamentschädigungen, insbesondere durch Amidopyrin u. ä. und die experimentellen Arbeiten von Eisler, M. Bürger und R. Uiker.

De Vries brachte als erster Beobachtungen über den Zusammenhang von Pyramidon und Agr.; es sind dann vor allem in Amerika von Roy R. Kraeke und F. O. Parker, sowie vor allem in den nordischen Ländern, Holten, Nielsen u. a. eine große Zahl von gleichen Beobachtungen gemacht worden; im Gegensatz dazu sind deutsche Beobachtungen dazu relativ wenig vorhanden, sodaß von einer Reihe von Verfassern, u. a. Perlemann, ein kausaler Zusammenhang abgelehnt wurde, zumal Reihenuntersuchungen, u. a. von Schilling, im Stich ließen.

Andererseits sind eine Reihe von einwandfreien Beobachtungen von O. Plum, Zontscheff, Knudsen, Krauel, Seggel u. a. beschrieben. Wir können zu dieser Frage ebenfalls einen Beitrag liefern (Pat. 9).

Auffällig bei diesen Beobachtungen war nun, daß die Agr. nie nach einer erstmaligen Pyramidon-Dosis auftrat, sondern immer dann, wenn dieses Medikament längere Zeit vorher gegeben worden war; ähnliche Beobachtungen sind übrigens auch von Salvarsan (Bock) bekannt. Da häufig kleinste Dosen, die kaum toxisch wirken können, die Agr. zur Auslösung bringen, glaubt eine Reihe von Verfassern — Bock, Schilling, Rohr —, daß es sich hier um allergische Vorgänge handelt, d. h. sie fassen diese Agr. als Folgezustand eines anaphylaktischen, monosymptomatischen Schocks des Knochenmarks auf. In diesem Zusammenhang weisen wir auf den Fall von Krauel hin, wo es bei einer Agr., hervorgerufen durch Pyramidon, gelang, mit einer winzigen Menge von 20 mg dieses Medikaments eine deutliche allergische Reaktion mit Leukocytensturz hervorzurufen.

Sicherlich aber spielen allergische Momente, nicht nur bei den chemisch bedingten Agr. eine Rolle. Besonders Bock be-

tonte, daß bei den „infektiös-toxischen" Fällen „nicht besonders virulente, oft durch Blutkulturen nicht nachweisbare Bakterienmengen" zur Agr. führen; er macht auch darauf aufmerksam, daß gerade eine belanglose Focusentfernung zur akuten Agr. im Sinne einer Allergisierung führt.

Eisler hat nun in letzter Zeit über Arbeiten berichtet, bei denen es ihm gelungen ist, durch eine anaphylaktische Schockwirkung Agr. beim Kaninchen zu erzeugen; wurden diese Versuche bei künstlich anämisch gemachten Tieren ausgeführt, so erhielt man Bilder, die der Myeloblllk. bzw. den Reticulosen ähnlich sind; ähnliche Resultate hat übrigens Hoff u. a. auf Pyrifer-Injektionen hin beobachtet, wobei er Bilder von der Agr. bis zur Leukämie erzeugte. M. Bürger und R. Uiker gelang es durch Spritzen von Gallensaft bei Mäusen leukämieartige Bilder in Leber, Blut und Milz zu erzeugen, wobei sowohl lymphatische, als auch myeloische Reaktionen gesehen wurden. Storti kann über ähnliche Beobachtungen nach Benzpyrengaben berichten. Wallbach und Faludi erreichten durch Spritzen von Coli-Bazillen eine Grnlp., die bei den Versuchstieren meist zum Tode führte. Wir selbst konnten ein Absinken der Neutrophilen nach Coli-Antigen bei einer Pat. beobachten (Pat. 6). Neuerdings haben Staub und seine Mitarbeiter durch intravenöse kolloidale Kohlehydratzufuhr Leukopenien erzeugt.

Wir finden also auch durch experimentelle Arbeiten die Auffassung unterstützt, die in den geschilderten Blutkrankheiten nur ein reaktives Geschehen und nicht eine Krankheit sui generis erblickt, eine Auffassung, der auch wir auf Grund unserer Beobachtungen zuneigen.

Wir wollen nun versuchen, an Hand der uns zur Verfügung stehenden Krankheitsbilder darzulegen, daß zunächst einmal von der Leukopenie zur Agr. und weiter zur Aleukie bzw. Panm. fließende Übergänge bestehen, und daß oft eine scharfe Abgrenzung in einzelne „Krankheiten" kaum möglich ist.

Daher ist für die Einteilung der nun folgenden Beobachtungen lediglich das „Blutbild" und nicht die „Krankheit" maßgebend gewesen.

Bei den Krankheitsgeschichten sowie dem Befund wird nur das für die Arbeit Maßgebliche angeführt.

I.

Pat. 1: Fr. Schl. Die Anamnese ergibt keinerlei Besonderheiten. 3 Tage vor Aufnahme erkrankte die 46 j. Pat. mit Fieber, Frösteln und Kopfschmerzen. Daher Einweisung in unser Krankenhaus. Befund: Bis auf einen typischen „Grippe-Rachen" ist ein krankhafter Befund nicht zu erheben. Temperatur 39,1 rektal. Das Blutbild zeigt eine Leukopenie von 2 400 bei 9% Stab., 50% Segm., 1% Bas., 24% Lymph., 6% Mono., 10% Übg. Diagnose: grippaler Infekt mit dafür typischer Leukopenie. Verlauf: Die Frau entfiebert rasch, die erneute Blutkontrolle ergibt

am 3. Tage 2 600 Leuk. (Differentialblutbild nicht angefertigt) und am 6. Tage 2 900 Leuk. bei 9% Stab., 60% Segm., 2% Eos., 21% Lymph., 3% Mono., 5% Übg. — Bei der Entlassung sind die Leukocytenwerte wieder angestiegen, wobei jedoch eine relative Granulocytenverminderung besteht. Leuk. 7 800, 2% Stab., 35% Segm., 2% Eos., 1% Bas., 52% Lymph., 1% Mono., 7% Übg.

Pat. 2: M. B. Vater an Tbc. gestorben, Mutter befindet sich in der Lungenheilanstalt. 2 Tage vor der Aufnahme erkrankte das Mädchen an Kopfschmerzen, Husten und Fieber, nachdem sie sich die Tage vorher schon nicht wohl gefühlt hatte. Sie wurde am 5. I. bei uns aufgenommen; die Kranke gibt an, einige Tage hintereinander bis zu 5 Gardan-Tabletten genommen zu haben. Befund: Das 20 j. Mädchen befindet sich in keinem wesentlich gestörten Allgemeinzustand; somatisch findet sich lediglich ein typischer „Grippe-Rachen", sonst keinerlei krankhafter Befund. Temperatur 37,8 rektal. Puls 120. A. T. K.: 1 : 100 000 +. Senkungsreaktion (Linzenmeyer) 116 Min. Blutbild: Leuk. 3 800, 9% Stab., 33% Segm., 1% Eos., 45% Lymph., 6% Mono., 5% Übg., 1% Plasma. Diagnose: Leichter grippaler Infekt mit typischer Leukopenie. Verlauf: Die Kranke entfiebert rasch; für eine Tuberkulose konnte kein Anhalt gefunden werden; wegen der sicheren Grnlpn. wird eine Sternalpunktion (St. P.) vorgenommen, die folgenden Befund ergibt: mäßig zellreich, mäßig viel Leukocyten aller Altersklassen, jedoch auffallend viel Segmentk., die z. T. hypersegmentiert sind. Reichlich Erythro- und Makroblasten, mehrfach Megacaryocyten. Am 9. Tage erfolgt die Entlassung. Blutbild: 6 100 Leuk., 1% Stab., 33% Segm., 59% Lymph., 3% Mono., 4% Übg.

Bei beiden Patienten finden wir die für den grippalen Infekt typische Leukopenie, die bei Frau Schl. sehr erheblich ist. Bennet und Pfeiffer haben übrigens eine Agr. nach Grippe beobachten können. — Die bei Frl. B. vorgenommene St. P. deutet auf eine direkt am K. M. angreifende Noxe und nicht auf eine „Ausschwemmungssperre" hin. In neuester Zeit haben Schuetz und Greif durch Reihenuntersuchungen die vermutete zentrale Schädigung bei Grippe bestätigt. Wenngleich wir annehmen, daß hier die Grippe für die Leukopenie die Ursache ist, so muß doch schließlich auch daran gedacht werden, ob bei der Pat. nicht das Gardan (Pyramidon und Novalgin) eine gewisse Rolle spielt. Beobachtungen, wo Pyramidon auch in den kleinsten Dosen bei entsprechender Empfindlichkeit zur Leukopenie führen, sind ja hiermit hinreichend bekannt (Plum Zontscheff, Krauel u. a.). Da aber Testproben in dieser Richtung nicht vorgenommen wurden, möchten wir diese Frage als wenig wahrscheinlich offen lassen.

Pat. 3: St. Sch. Anamnese: Leidet im Sommer ständig an Strophulus, einmal Nesselsucht gehabt, sonst immer gesund. 4 Tage vor der Aufnahme mit Schwellungen an der Halsseite erkrankt, dabei Fieber und Schmerzen beim Essen. Befund: 7 j. Mädchen mit typischem Mumps, somatisch o. B., Blutbild: 78% Hgb., 4 450 000 Erythr., F. J. 0,87, Leuk. 3 500, 12% Stab., 8% Segm., 72% Lymph., 3% Mono., 4% Übg., 1% Plasma. Verlauf: Rasches Abklingen der Schwellung, am 6. Tage 5 300 Leuk. bei 3% Stab., 40% Segm., 2% Eos., 1% Baso., 50% Lymph., 2% Mono., 2% Übg. — Entlassung.

Atypischerweise finden wir hier im akuten Infekt eine erhebliche Grnlpn. (absolut 700 Zellen), die jedoch bald wieder abklingt.

Pat. 4: G. V. Anamnese: 2 Tage vor der Aufnahme erkrankte der Mann an Halsschmerzen und Fieber. Der hinzugezogene Arzt weist ihn wegen Diphtherie-Verdacht ins Krankenhaus ein. Befund: Kräftiger, 23 j. Mann. Rachen gerötet, Tonsillen vergrößert, mit gelblich-weißen Belägen bedeckt; sonst somatisch o. B. Temp. 38,8 rektal, Puls 100. Blutbild: 88% Hgb., 4 680 000 Erythr., 0,94 F. J., 3 900 Leuk., 6% Stab., 30% Segm., 53% Lymph., 3% Mono., 6% Übg., 2% Plasma. Diagnose: Diphtherie (bakteriologisch nicht erwiesen). Verlauf: Auf 10 000 E Di-Serum klingen alle Krankheitserscheinungen prompt und schnell ab. Am 4. Tage Wohlbefinden; 6 500 Leuk., 1% Stab., 22% Segm., 2% Eos., 69% Lymph, 3% Mono., 1% Übg., 2% Plasma. — Ehe weitere Untersuchungen des Blutbildes vorgenommen werden können, verläßt der Mann auf Wunsch das Krankenhaus.

Wenn wir auch bakteriologisch keine Di-Bazillen nachweisen konnten, so hat nach dem klinischen Bilde doch eine echte Diphthterie vorgelegen; wir erleben es ja häufig, daß selbst bei maligner Diphtherie oft keine Bazillen gefunden werden, wir sehen also hier in atypischer Weise eine wohl toxisch bedingte Leukopenie vor uns.

Zusammenfassend sind diese 4 Fälle von Grnlpn. als infektiös-toxisch bedingt aufzufassen, wobei die ersten 2 Beobachtungen typische, die beiden letzteren atypische Leukocytenwerte aufweisen.

Pat. 5: W. S. Familienanamnese: o. B. — Der Pat. ist nie krank gewesen. Im Winter 1933/34 erfror er sich die Füße. Seit dieser Zeit hat er besonders bei Witterungsumschlag und Einsetzen von Frost starke Schmerzen in den Beinen, er bekommt des öfteren starke Frostbeulen. — Seit April 1936 ist er als Maschinenarbeiter bei einer Stampframme tätig, die von einem Benzolmotor betrieben wird. Neben der Bedienung der Maschine hat er aber laufend mit dem Betriebsstoff selbst zu tun, da er das „Tanken" usw. alles selber machen muß. Am 3. XII. 1936 arbeitete er Mann bei starkem Gegenwind an diesem Gerät, sodaß ihm die Abgase des Motors dauernd ins Gesicht kamen. Nach einer halbstündigen Arbeit bekam er plötzlich Schwindelgefühl, Brechreiz, die Beine kamen ihm wie gelähmt vor, schließlich wurde er ohnmächtig; er wurde sofort in unser Krankenhaus gebracht, kam jedoch schon im Transportauto wieder zu sich. Bei der Aufnahme klagte er über starke Kopfschmerzen und Kältegefühl in den Beinen, die ihm wie gelämt erschienen. Befund: Großer, sehr kräftig gebauter, 24 j. Mann; hochrotes Gesicht, Hände und Beine stark gerötet mit leicht lividem Einschlag, an den Beinen ausgedehnte Perniones. Der Mann ist leicht benommen, der Puls weich, sonst somatisch kein pathologischer Befund. R. R. 105/60, Blutsenkung über 2 Std. (Linzenmeier). Blutbild: Hgb. 94%, Erythr., 5 610 000, F. J. 0,84, Leuk. 3 000, 2% Stab., 45% Segm., 4% Eos., 45% Lymph., 4% Übg. Im Blut läßt sich chemisch Co in Spuren nachweisen. Diagnose: Akute Abgasevergiftung (Co-Intoxikation). Verlauf: Der Mann erholt sich rasch. Es fällt die Leukopenie im Blutbild auf. 6. Tag: Der Mann fühlt sich wohl. Blutbild: 4 600 Leuk., 1% Stab., 52% Segm., 3% Eos., 42% Lymph., 2% Übg. — St. P.: Viel Makro-

und Erythroblasten, z. T. in Teilungsfiguren, mehrfach Normoblasten; myeloische Elemente in allen Entwicklungsstadien, mäßig viel Lymph. (Blutbeimengung) und Megacaryocyten, viel Thromb., darunter einige Makrothromb., vereinzelt Plasmazellen, mäßig Aniso-, reichlich Oligo- und Polychromasie.*)

Handelt es sich in den oben beschriebenen Fällen um Leukopenien bei Infektionskrankheiten, so liegt hier u. E. der Grund für die Grnlpn. rein exogen. Wie wir erfahren, kommt der Mann fortlaufend mit Benzol in Berührung, von dem bekannt ist, daß es dämpfend auf die Leukocyten wirkt und bei genügender Konzentration zur Panm. führt (Schilling u. a.). Wir möchten daher eine chronische Benzolintoxikation für die hier beobachtete Leukopenie als Ursache annehmen.

Außerdem fanden wir noch einen Reizzustand der roten Elemente, der auch in dem St. P. zum Ausdruck kommt. Diese Veränderungen des roten Blutbildes sind nach Co-Vergiftungen allgemein bekannt; da jedoch die Co-Intoxikation verhältnismäßig leicht war, erscheint es fraglich, ob sie tatsächlich die Ursache dafür bildet, zumal auch Benzol in geringer Konzentration vorwiegend auf die Erythropoese wirken kann. Eine Klärung dieser Frage dürfte jedoch kaum möglich sein.

Auch die nächste Beobachtung bringt eine Grnlpn. durch exogene Faktoren.

Pat. 6: Ma. Mi. Anamnese: Seit 10 Jahren Asthma bronchiale; die Frau befand sich deswegen wiederholt im Krankenhaus. Auch diesmal kommt die Frau wegen schwerster Anfälle zu uns. Befund: 31 j. Asthenikerin in schwerstem asthmatischem Zustand, sonst somatisch o. B. Blutbild: 98% Hgb., 5 590 000 Erythr., 11 200 Leuk., 1% Metamyel., 37% Stab., 42% Segm., 4% Eos., 15% Lymph. 1% Mono., E. K. G. zeigt einen erheblichen Myocardschaden. Diagnose: Asthma bronchiale mit schwerem Myocardschaden. Verlauf: Nachdem sich auf eine rein symptomatische Therapie der Zustand gebessert hat, wird zur Desensibilisierung Coli-Antigen gespritzt. Nach 6 Spritzen tritt eine deutliche Besserung ein. Das Blutbild zeigt jedoch einen Absturz der Granulocyten auf 6 400 bei 3% Stabk., 23% Segm. und 70% Lymph. sowie 4% Übg. Von weiteren Injektionen wird daher Abstand genommen; einige Tage später weist das Blutbild schon eine wesentliche Besserung auf; bei 6 400 Leuk. sind jetzt 60% Granulocyten, davon 8% Eos., vorhanden. Die Frau wird dann schließlich bei gutem Allgemeinbefinden und normalem Blutbild entlassen.

Diese Beobachtung unterstreicht die Arbeiten von Eisler, Uiker, vor allem aber von Wallbach und Faludi, bei denen es gelang, durch Zuführung verschiedener „Stoffe", darunter auch Coli-Vakzime, im Sinne einer Sensibilisierung Grnlpn. zu erzeugen. Wir weisen in diesem Zusammenhang auf unsere Beobachtung 17 hin.

---

*) Die St. P. wird bei uns mit der üblichen Methode durchgeführt. Die Auswertung erfolgt nach der von Vaupel, Volontärarzt unserer Kinik, beschriebenen Weise; von einer Auszählung nehmen wir aus den dort dargelegten Gründen Abstand.

Pat. 7: E. R. Familienanamnese: Eine Schwester leidet an schwerster Schuppenflechte. Eigene Anamnese: Als Kind war die Pat. so oft krank, daß sie in der Schule nur die 3. Klasse erreichte. Seit ihrem 4. Lebensjahr hat die Frau einen „schwachen Magen", sie litt öfters unter Durchfällen und Erbrechen. Seit 3 Wochen mußte sie nach Genuß von Ziegenfleisch erbrechen und bekam Durchfälle, die bis auf den heutigen Tag anhalten. Daher Aufnahme auf unsere Abteilung. Zu erwähnen ist noch, daß ihr Mann eine offene Tuberkulose hat und ein Kind an Tuberkulose gestorben ist. Weiter gibt sie an, eine Reihe von Medikamenten nicht vertragen zu können, so bekam sie auf Veramon hin einen lang anhaltenden Ausschlag. Befund: Bei der 30 j., zarten Frau ist ein krankhafter Befund nicht zu erheben. Das Blutbild weist jedoch bei einer mäßigen Anämie nur 2 800 Leuk. auf, davon 5% Stab., 39% Segm., 3% Eos., 44% Lymph., 3% Mono., 6% Übg. Verlauf: Es wurde bei der Frau ein Ulcus duodeni mit einer Pankreas-Teilinsuffizienz (Trypsinmangel) festgestellt. Für eine Tuberkulose konnte kein Anhalt gefunden werden, die Frau wird am 18. Tage auf eigenen Wunsch bei Wohlbefinden entlassen. Blutbild: 3 200 Leuk., 2% Stab., 46% Segm., 7% Eos., 2% Bas., 37% Lymph., 2% Mono., 4% Übg.

Für die hier beobachtete Leukopenie konnten wir eine einwandfreie Ursache nicht finden. Wichtig erscheinen die Angaben der Frau, daß sie „immer krank gewesen" sei, weiterhin, daß sie verschiedene Medikamente nicht verträgt und schließlich, daß die Schwester an einer Schuppenflechte erkrankt sei. Es besteht also wohl eine gewisse konstitutionell bedingte Unterwertigkeit, wobei Neigung zu Allergie vorhanden ist. Gerade auf diese Angaben wird von vielen Autoren (Seiler, Schittenhelm, Hoff u. a.) immer wieder hingewiesen. Dazu kommt, daß im Blutbild eine relative Eosinophilie besteht, die unsere Vermutung, daß hier konstitutionell-allergische Vorgänge eine Rolle spielen, unterstützt.

Pat. 8: H. W. Familienanamnese: o. B. — Pat. ist nie ernstlich krank gewesen. Seit einigen Jahren hat er an „Rheuma" der Beine gelitten. — 8 Tage vor der Krankenhausaufnahme erkrankte er mit Halsschmerzen, Fieber, allgemeiner Mattigkeit und Schwäche. Der nach einigen Tagen hinzugezogene Arzt weist den Pat. noch in der Nacht als Diphtherie in das Krankenhaus ein. Befund: 67 j. Pat. in gutem Ernährungszustand, hochgradige Drüsenschwellungen des Halses, Zunge feucht, grauweiß belegt, Tonsillen stark gerötet und geschwollen, Oedem der Rachenschleimhaut, auf der linken Tonsille grauweißer, schmieriger Belag, starker Foetor ex ore. Der Kranke kann sich nur im Flüsterton unterhalten; Temp. rektal, 38,5, Puls 112. Über der Lunge vereinzelt feuchte Rasselgeräusche; sonst somatisch o. B. Verlauf: Da klinisch eine Diphtherie vorzuliegen scheint, bekommt Pat. zunächst 20 000 E Diphtherie-Serum neben der entsprechenden Kreislaufbehandlung. Blutbild am nächsten Morgen 83% Hgb., 4 810 000 Erythr., 0,86 F. J., 600 Leuk., 1% Eos., 82% Lymph., 9% Mono., 1% Übg., 4% Türk., 3% Plasma. Diagnose: Agranulocytose. Es entwickelte sich eine rechtsseitige Unterlappenpneumonie und am 4. Tage nach Einlieferung kommt Pat. ad exitum. Obduktion: Agranulocytose, Bronchopneumonie des rechten Unterlappens mit fibrinöser Pleuritis, alte Endocarditis der Aortenklappe, septischer Milztumor, Pachymeningitis haemorrhagica interna.

Dieser Mann zeigt in geradezu klassischer Weise das Bild der reinen Agr. Wichtig erscheint uns, daß bei diesem Pat. anamnestisch das „Rheuma" eine Rolle spielt und bei der Obduktion eine alte Endocarditis gefunden wird. Ganz besonders Seiler hat darauf hingewiesen, daß der chronisch-rheumatische Infekt bei diesen Blutveränderungen — abgesehen von anderen „Noxen" — eine wohl mit ausschlaggebende Rolle spielt.

Pat. 9: A. St. Anamnese: Als Kind hat die Frau Scharlach und Masern gehabt, sonst war sie immer gesund. Seit Mai 1938 Gelenkrheumatismus, außerdem stellte der Arzt einen Herzfehler fest. Seit Wochen hat die Frau erneut geschwollene Gelenke und wird daher Mitte August bei uns eingewiesen. Befund: 47 j. Frau in leidlichem Allgemeinzustand; Herz bis auf deutlich betonten P_2 o. B. Die kleinen Gelenke der oberen und unteren Extremitäten sind geschwollen und gerötet, die großen Gelenke, bis auf das rechte Schultergelenk das in seiner Beweglichkeit deutlich eingeschränkt ist, frei. Temperatur 37,6. Blutsenkung 25/76 mm. Blutbild: 81 E Hgb.,4 160 000 Erythr., 10 300 Leuk., 2% Stab., 74% Segm., 2% Baso., 13% Lymph., 4% Mono., 5% Übg., Erythr. u. Thromb. o. B. Diagnose: akuter Schub einer subchronischen Polyarthritis. Verlauf: Da Salicylpräparate schlecht vertragen werden, bekommt die Frau vom 2. Tage ab Pyramidon. Am 7. Tage weitgehende Besserung, der Schub ist abgeklungen, die Temperaturen normal. — Im weiteren Verlauf erhält die Frau neben Fangopackungen Melubrin. Leukocyten sinken auf 7 900 ab. Am 22. Tage steht die Frau auf, erhält aber wegen erneut aufgetretener rheumatischer Beschwerden wieder Pyramidon, und zwar an 2 Tagen 3 mal 0,3 g, also 1,8 g. Am 24. Tage plötzlich hohes Fieber mit Halsschmerzen, am Tage darauf „Stippchenangina". Blutbild: bei normalem roten Status 1 400 Leuk., darunter kein Granulocyt. Trotz aller Bemühungen kommt die Frau schon am nächsten Tage ad exitum. Obduktion: Agranulocytose; die rechte Tonsille zeigt einen deutlichen Substanzdefekt, die linke ist mit membranartigen Belägen versehen. Ausgedehnte Pericarditis, Endo- und Myocard o. B. Knochenmark in den Wirbeln hochrot, am rechten Humerus großer Knorpeldefekt.

Wir haben hier eine Agr. vor uns, für deren Entstehung wir eine Überempfindlichkeit der Frau gegen Pyramidon verantwortlich machen zu können glauben. Die Pat. ist bei uns erstmalig mit Pyramidon behandelt worden, während sie draußen nur Salicylpräparate bekommen hat. Sie bekam bei uns zunächst 0,3 g täglich und zwar 5 Tage lang. Diese Dosis hat die Frau anstandslos vertragen; sie fühlte sich sogar bald so wohl, daß sie aufstand. Da sie aber noch stärkere Schmerzen in der Schulter hatte, bekam sie erneut dieses Präparat und zwar 1,8 g im Laufe von 2 Tagen. Auf diese Dosis hin trat dann der katastrophale Ausgang ein. Wie bei allen bisherigen Beobachtungen trat auch hier die Agr. erst nach der zweiten Gabe des Pyramidons auf, eine Erfahrung, die von allen Autoren, die solche Agr. beschrieben, gemacht wird. Es wird angenommen, daß die erste Gabe eines solchen Präparates zur Sensibilisierung führt und daß dann bei der zweiten Gabe ein anaphylaktischer Schock

im Knochenmark auftritt, der die Agr. verursacht (Plum, Seggel, Rohr u. a.).

In diesem Zusammenhang wird man sich fragen müssen, ob man unter diesen Umständen auf das Pyramidon nicht ganz verzichten soll, zumal eine ganze Reihe einwandfreier Beobachtungen von Agr. nach diesem Präparat vorliegen. Es würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten, wollte man auf diese Frage näher eingehen. Wir glauben, daß die Fälle von Agr. nach Pyramidon im Vergleich zu dem Massengebrauch dieses Medikamentes verschwindend sind und in gar keinem Verhältnis zu der Nützlichkeit des Präparates stehen. Man wird jedoch bei wiederholten Gaben von Pyramidon auf eine Blutbildkontrolle nicht verzichten können.

Pat. 10: M. R. Von der Kranken kann eine Anamnese nicht erhoben werden; nach Angaben des Mannes erkrankte die Frau 3 Tage vor der Aufnahme an Halsschmerzen und allgemeiner Mattigkeit; der Arzt wies die Frau als Diphtherie-Verdacht bei uns ein. Befund: Die 51 j. Frau befindet sich in schlechtem Allgemeinzustand; im Rachen finden sich ausgedehnte weißlich-graue, nekrotisierende Beläge beider Tonsillen, die auch auf die Uvula übergreifen; am Hals finden sich ausgedehnte Drüsenschwellungen; an den Armen und Beinen sieht man blaurot verfärbte Druckstellen. Blutbild: 75% Hgb., 3 840 000 Erythr., 0,98 F. J., 300 Leuk., 100% Lymph., Thromb. 5 800. Diagnose: Agranulocytose mit Thrombopenie. Verlauf: Trotz Buttransfusionen und Nucleotrat kein Anstieg der Granulocyten. Am 2. Tage finden sich 740 Leuk., darunter kein Granulocyt, während Hgb. auf 66% und die Erythr. auf 3 400 000 abgefallen sind. Die St. P. weist nur ganz vereinzelt kernhaltige rote Zellen, keine Granulocyten und nur ganz vereinzelt unreife Lymphocyten auf. Megcariocyten fehlen. 3. Tag: 200 Leuk., 100% Lymph. — 4. Tag: Exitus letalis. Obduktion nicht ausgeführt.

Der Blutstatus sowie das St. P. zeigen, daß wir hier anfangs unter dem klinischen Bilde der Agr. schließlich das Krankheitsbild einer inkompletten Panm. vor uns haben. War bei dem eben beschriebenen Pat. nur eine Grnlpn. — also die klassische Form — zu finden, so kommt hier vor allem eine Thrombopenie dazu; das Krankheitsbild entspricht also eher der „Aleukie", doch zeigt die sich bereits entwickelnde Anämie sowie die weiteren Beobachtungen, daß sich solche Begrenzungen bei diesen Krankheitsbildern nicht machen lassen.

Pat. 11: W. O. Über diesen Pat. hat Dudel — ehemaliger Oberarzt unserer Abteilung — bereits berichtet. Da wir den Fall weiter beobachtet haben, sei der bisherige Verlauf kurz geschildert.

Erstmalig wurde der Mann im November 1931 wegen eines Tonsillarabszesses sowie einer Phlegmone an der Analfalte auf der Chirurgischen Abteilung aufgenommen. Damals fanden sich nekrotische Beläge auf beiden Tonsillen, Subikterus, Zeichen einer haemorrhagischen Nephritis und je ein nekrotisch-phlegmonöser Hautherd an der Analfalte, am linken Trochanter major und im Nacken. Die 3 Herde wurden gespalten, und da der Pat. nur 3 000 Leuk. bei fast völligem Fehlen der Granulocyten aufwies, wurde

er auf unsere Abteilung verlegt. Das Butbild ergab 75% Hgb., 3 900 000 Erythr., 4 100 Leuk., 9% Segm., 24% Lymph. und 67% Mono.; daraufhin wurde die Diagnose: Agranulocytose mit monocytärer Reaktion gestellt. Auf Bluttransfusionen und K. M.-Bestrahlung stiegen die Leuk. zunächst auf 12 300 Zellen bei 75% Granulocyten an, um jedoch bald wieder auf Zahlen um 2 000 bei 2% Granulocyten und 56% Mono. abzufallen. Im weiteren Verlauf bildete sich dann eine Schleimhautnekrose des Oesophagus mit nachfolgender Striktur heraus, sodaß der Mann bougiert werden mußte. — Nach 4 Monate langer Krankenhausbehandlung konnte schließlich der Mann bei gutem Allgemeinbefinden entlassen werden. Die Leuk. betrugen etwa 6 000 bei 40—50% Granulocyten. Der Pat. konnte seiner Arbeit wieder nachgehen, wurde aber fortlaufend bobachtet. 3 Jahre später erfolgt erneute Aufnahme, da der Mann seit Tagen wieder Halsschmerzen und einen Abszess am Anus hat. Befund: Guter Allgemeinzustand, Tonsillen frei von Belägen, am Anus eine furunkelähnliche Hautinfiltration von bläulicher Farbe, aus der sich bei Spontandurchbruch eine trübe Flüssigkeit entleert und die keine Heilungstendenz zeigt. Temp. 38 rektal. Blutbild 95% Hgb., 5 120 000 Erythr., Leuk. 2 900, 82% Lymph., 10% Mono., 8% Übg., Thrombocyten 172 000. Der Pat. erhält 2 mal 50 ccm Blut und eine Reizbestrahlung des K. M., wodurch die Granulocyten schlagartig ansteigen. Schon am 3. Tage werden 3 500 Leuk., 12 Stab., 24% Segm., 43% Lymph., 14% Mono. und 7% Übg. gezählt. Der Pat. erholt sich rasch, die Wunde beginnt zu heilen und am 17. Tage kann der Mann bei bestem Allgemeinbefinden entlassen werden. Leuk. 7 100, Stab. 3%, Stabk. 63%, 20% Lymph., 8% Mono., 6% Übg. — Der Pat. geht bis heute seinem Beruf nach.

Da dieser Pat. nach seinem ersten Krankenhausaufenthalt bereits von Dudel beschrieben wurde, kann eine eingehende Würdigung hier unterbleiben. Es sei nur noch einmal auf die extrem hohen Monocytenwerte sowie den seltenen Befund einer ausgedehnten Oesophagusschleimhautnekrose hingewiesen. Auch bei der 2. Aufnahme fanden sich wieder reichlich Monocyten, ohne jedoch die zuerst gefundenen Werte zu erreichen, die ja von einer Reihe von Autoren (Bock u. a.) als prognostisch günstig angesehen werden. Trotzdem erscheint uns die auffallend rasche Besserung nach anfänglich vollkommenem Fehlen von Granulocyten bemerkenswert, zumal neben einer Röntgenreizbestrahlung nur kleine Mengen von Blut — ebenfalls mehr im Sinne einer Reizbehandlung — gegeben wurden. Gerade dieser geringe Aufwand an Therapie, der hier zu vollem Erfolg führte, läßt die Frage auftauchen, inwieweit wir überhaupt in der Lage sind, die Agr. mit wirklichem Erfolg anzugehen, zumal in dem größten Teil der Fälle auch ein erheblicher Aufwand an Therapeutik nicht zum Ziele führt. Möglich, daß dieser Mann auch ohne unser Zutun gerettet worden wäre; jedenfalls erscheint u. E. bei Therapieerfolgen, vor allem mit sog. spezifischen Mitteln, größte Zurückhaltung in der Beurteilung am Platze. Seggel äußert in seiner jüngst erschienenen Arbeit gleiche Ansichten.

Pat. 12: Elfr. M. 1925 begann die Frau abzumagern, es stellten sich Herzbeschwerden und Haarausfall ein. Der Arzt stellte einen Basedow

fest und wies nach langer ambulanter Behandlung die Frau 1931 zu uns ein. Es wurde damals ein Basedow und ein rechtsseitiger Pleuraerguß festgestellt und die Frau nach längerem Krankenhausaufenthalt gut erholt entlassen. Das Blutbild zeigte eine mäßige Anämie und eine Leukopenie bei 63% Neutrophilen. Erst im Januar 1935 kam die Frau wieder zur Aufnahme. Befund: Der somatische Befund hatte sich gegenüber früher insofern geändert, als jetzt ein deutlicher Milztumor und hohes Fieber vorhanden waren. Blutbild: 61% Hgb., Erythr. 4 150 000, F. I. 0,75 Leuk. 2 900, 3% Stab., 56% Segm., 6% Eos., 24% Lymph., 8% Mono., 3% Übg., leichte Aniso-, Makro- und Mikrocytose. Temp. 39,0. Puls 100, A. T. K.-Reaktion negativ. Die Diagnose bereitete anfangs große Schwierigkeiten, allmählich aber klärte sich das Bild. Die septischen Temperaturen nahmen eine deutliche Wellenbewegung an, die Diazo-Reaktion im Urin wird positiv und röntgenologisch wird nach zunächst uncharakteristischen Veränderungen ein für Lungen-Hodgkin typischer Befund erhoben. Verlauf: Das Befinden der Frau war sehr wechselnd. Das Blutbild wies immer eine Leukopenie auf, die um 4 000 Zellen schwankte, wobei sich immer deutlicher eine relative Neutrophile mit Eosinophile und Monocytose herausbildete. In den letzten Tagen ihres Krankenhausaufenthaltes bestand eine Leukopenie von 2 300 Zellen bei 77% Segm. und 3% Eos., nachdem auf Röntgenbestrahlung des Thorax die Temperaturen abgeklungen und die Frau sich gut erholt hatte. Dezember 1936 wurde die Pat. mit hochgradiger Stauung aller Organe und einer bginnenden hypostatischen Pneumonie eingewiesen. Temp. 39,2, Puls 134. Blutbild: 85% Hgb., 4 450 000 Erythr., 2 400 Leuk., 1% Stab., 59% Segm., 1% Eos., 32% Lymph., 4% Mono., 3% Übg., bei Durchsicht 1 Normoblast. Nach Abklingen der Pneumonie erhielt die Frau Arsacetin. Am 34. Tage fanden sich bei 69% Hgb., 1 900 Leuk. bei gleichem Differentialbild. St. P.: Mäßig reich an kernhaltigen Zellen; in der myeloischen Reihe bei deutlicher Linksverschiebung alle Zellen von Segm. bis zum Myeloblasten, mehrfach Eos., z. T. sehr unreife Formen, reichlich kleine Lymphocyten, ziemlich viel Normo.-, Erythr.- und Makroblasten, ganz vereinzelt Proerythrobl., reichlich nackte Kerne und Gumprechtsche Schatten, ganz vereinzelt Megacaryocyten. Es wurden zwei Serien von Röntgenbestrahlungen des Thorax durchgeführt, unter denen sich die Frau gut erholte. Am 81. Tage wurden 2 700 Leuk. bei 10% Eos., am 3. Tage 3 500 Leuk. bei 12% Eos., 70% Segm., 6% Mono. und 12% Lymph. gezählt. Schließlich erfolgte nach fast dreiviertel Jahren die Entlassung. Am 3. 1. 38 erneute Aufnahme in schwerstem Krankheitszustand mit hohen Temperaturen. Das Blutbild zeigt gegenüber früher einen leichten Anstieg der Leuk. auf 4 200 bei 7% Stabk., 62% Segm., 7% Eos., 17% Lymph., 2% Mono., 5% Übg. Nach Abklingen der Temperaturen stellt sich auch diesmal wieder die Leukopenie ein, die am 70. Tage ihren tiefsten Wert von 1 800 bei gleichem Differentialbild erreicht. Auf Röntgenbestrahlung der Milz steigen die Leuk. leicht an. Die Frau erholt sich jedoch diesmal nicht mehr und siecht langsam dahin. Der Befund zeigt keine wesentliche Änderung, die sekundäre Anämie nimmt immer mehr zu, während die Leuk. zwischen 2 300—3 200 Zellen schwanken. Am 17. 5. 1938 Exitus. Obduktion: rechtsseitige Pleuraschwarte mit Stauungstransudat, Lymphknotenhyperplasie im vorderen und hinteren Mediastinum, alte Endocarditis der Mitralis, Pericarditis fibrosa, atrophische Lebercirrhose, Milztumor, Peritonitis tuberculosa des kleinen Beckens. Mikroskopisch: Pleura und Lymphknoten: ausgedehnte ältere und frische Tbc. mit zahlreichen frischen Epitheloidzellentuberkeln.

Die Obduktion ergab also den überraschenden Befund einer tuberkulösen Erkrankung und keinen Anhalt für einen Lungenhodgkin. Vom rein klinischen und differentialdiagnostischen

Standpunkt ist zunächst erwähnenswert, daß die tuberkulösen Lymphdrüsen röntgenologisch das „klassische Bild" eines Lungenhodgkin ergaben, dessen Diagnose durch den übrigen Befund, vor allem das undulierende Fieber, den Milztumor und die positive Diazo-Reaktion hinreichend erhärtet schien. Auch retrospektiv muß gesagt werden, daß für einen Milztumor bei Lebercirrhose kein rechter Anhalt vorhanden war.

Für das Blutbild, das ja immer eine starke Leukopenie aufweist, lassen sich bei so einem komplexen Krankheitsbild viele Ursachen finden. Sicherlich ist die Leukopenie als Folgezustand der Lebercirrhose zu werten; jedoch dürften derart niedrige Werte, wie sie hier beobachtet werden konnten, vielleicht nicht nur auf diesen Prozeß zurückzuführen sein. Wir möchten vielmehr annehmen, daß der schwere allgemeine tuberkulöse Infekt rein toxisch zu einer Knochenmarkschädigung geführt hat. Es liegt nahe, diese Beobachtung mit dem Pat. W. (Nr. 21) in Vergleich zu bringen. Dort der akutest verlaufende tuberkulöse Infekt, hier die chronische Form. Auffällig erscheint bei Vergleich der beiden Sternalpunktate, daß in beiden eine starke Vermehrung der Lymphocyten gefunden wird, deren Anzahl in einem gewissen Verhältsnis zu der Schwere der Knochenmarkschädigung steht. Während das Bild bei W. von Lymph. überschwemmt ist, finden sich davon bei M. 40 bis 60% aller kernhaltigen Zellen, d. h. eine erhebliche lymphatische Durchsetzung, die jedoch im Blutbild nicht zum Ausdruck kommt. Rohr, der mit anderen Verfassern darauf hinweist, daß man wahrscheinlich der lymphatischen Reaktion bei der Grnlpn. viel zu wenig Bedeutung zumißt, beschreibt, daß der bei der Agr. richtige Lymphknoten im St. P. gefunden hat. Ob aber die lymphatische Reaktion für das Entstehen der Agr. Bedeutung hat, ist bisher völlig ungeklärt.

Die vorgefundene Eosinophilie dürfte am ehesten auf eine Unterfunktion der Milz zurückzuführen sein, zumal sonst kein Grund dafür gefunden werden konnte. Schließlich fällt auf, daß die Röntgenbestrahlung, die in ziemlich erheblichen Dosen verabfolgt wurde, jedesmal einen Anstieg zur Folge hatte, also eine atypische Reaktion zeigte und damit nicht ohne weiteres als ein Grnlpn. erzeugendes Agens betrachtet werden kann.

Pat. 13: I. Tsch. Familienanamnese: o. B. Diese Frau wurde 1935 auf einem klinischen Abend von Steinbrinck bereits vorgestellt.*) Die Pat. ist nie ernstlich krank gewesen. Vor 3 Jahren bekam sie eine große Wunde am rechten Unterschenkel, die auf einen Insektenstich zurückgeführt wurde und auf ärztliche Behandlung wieder abheilte. Seit einem Jahr hat sie nun wieder ein „offenes Bein" und wird zur Behandlung

*) Vgl. Steinbrinck, Klin. Abd., Vaterld. Gesellschaft Breslau 1935.

auf unsere Chirurgische Abteilung eingewiesen, die sich nach Anfertigung eines Blutbildes, das 1 400 Leuk. ergibt, zu uns verlegt. Befund: 65 j., sehr elend aussehende Frau; keine Drüsenschwellungen, Tonsillen nicht belegt und nicht vergrößert. Am rechten Unterschenkel typisches, handtellergroßes Ulcus cruris, das schmierig belegt ist. Temp. 37,6° rektal, Puls 96, sonst somatisch o. B. Blutbild: Hgb. 62%, Erythr. 3 300 000, F. J. 0,99, Leuk. 2 000, 5% Stab., 23% Segm., 1% Eos., 64% Lymph., 7% Mono.; die Leuk. sind stark toxisch granuliert, das rote Blutbild weist eine deutliche Aniso-, Makro- und Mikrocytose auf. Thromb. 342 000. Diagnose: Agranulocytose mit mäßiger sekundärer Anaemie. Verlauf: Die Frau bekommt fortlaufend Nucleotrat, trotzdem bleibt das Blutbild unverändert. Im weiteren Verlauf bildet sich dann ein Spritzabszeß heraus, der inzidiert werden muß. Während dieser Zeit macht die Frau, die septische Temperaturen hat, einen elenden Eindruck. Im Punktat finden sich massenhaft polynucleäre Leuk. und grampositive intrazelluläre Diplokokken. Im Blutbild zählen wir 1 700 Leuk. bei 2% Metam., 5% Stab., 55% Segm., 34% Lymph., 3% Mono., 1% Übg. Es ist also ein Anstieg der Granulocyten aufgetreten. Längere Zeit halten sich dann die Leuk. auf gleicher Höhe. Auf eine Röntgenbestrahlung des Knochensystems steigen sie sogar weiter an; es werden 2 700 Leuk. bei 2% Stab., 31% Segm. und 1% Eos., Rest Lymph. gezählt, jedoch ist in absoluten Zahlen ausgedrückt eine Zunahme der Granulocyten nicht zu erzielen. Der weitere Verlauf zeigt auch bald ein erneutes Absinken der Leuk. bis auf 1 800 Zellen und 50% Neutrophile bei gutem Allgemeinbefinden der Pat. — Bei der Entlassung, die auf dringenden Wunsch der Frau erfolgte, erreichen die Leuk. ihren während der Beobachtungszeit tiefsten Wert von 900 bei 4% Stab., 21% Segm., 3% Eos., 60% Lymph., 6% Mono., 6% Übg., während das rote Blutbild 75% Hgb. und 4 284 000 Erythr. aufweist.

Wir haben hier eine ganz atypisch verlaufende „Agr." vor uns. Neben einer mäßigen sekundären Anämie finden wir somatisch keinen krankhaften Befund. Trotz aller therapeutischen Versuche gelingt es nicht, die Leukocytenzahl wesentlich zu beeinflussen. Unter Röntgenreizbestrahlung scheint eine Mobilisierung der Granulocyten zu gelingen; schließlich wird die Frau jedoch mit der extrem niedrigen Zahl von 900 Leuk. entlassen, dabei besteht völliges Wohlbefinden. Besonders auffällig ist, daß trotz der Grnlpn. in dem auftretenden Abszeß massenhaft Granulocyten gefunden werden, wie ja auch gerade in dieser Zeit der höchste Leukocytenwert erreicht wird. Bemerkenswert ist weiterhin, daß trotz der extremen Grnlpn. — absolut 252 Zellen — keine Schleimhautnekrosen auftreten, zumal ja angenommen wird, (Schultz), daß eine ausreichende Durchströmung des Gewebes mit Granulocyten für die Funktionstüchtigkeit notwendig ist und so die bei Agr. auftretenden Schleimhautnekrosen zu erklären seien. Da wir gleich noch über drei weitere Beobachtungen mit ähnlichen Verhältnissen verfügen (Pat. 16, 17 und 21), erscheint uns diese Hypothese also keineswegs gesichert. Die Genese dieser „Agr." ist unklar, es sei denn, daß man das Ulcus cruris als den schädigenden Infekt ansieht.

Pat. 14: Fr. D. Familienanamnese: Mutter und 1 Bruder an Tuberkulose gestorben, 2 andere Geschwister an Tuberkulose erkrankt. Eigene Anamnese: Ungefähr seit einem Jahr hat die Frau unter schechtem Appetit zu leiden, es treten öfters Völlegfühl und Ekel vor dem Essen auf; allmählich trat ein allgemeines Schwächegefühl auf, sie wurde immer blasser. Ungefähr 4 Wochen vor der Aufnahme mußte sie sich wegen der allgemeinen Schwäche hinlegen und wird, da keine Besserung eintrat, in unser Krankenhaus eingewiesen. Befund: 61 j., sehr elende Frau; Haut fahlgelb, sichtbare Schleimhäute extrem blaß, Zunge glatt, atrophisch; über dem Herzen lautes, systolisches Geräusch; R. R. 100/50. Blutbild: Hgb. 22%, Erythr. 990 000, F. J. 1,1, Leuk. 2 500, 1% Myelo., 2% Stab., 38% Segm., 38% Lymph., 1% Plasma; starke Aniso-, Makro- und Mikrocytose, starke Polychromasie und Poikilocytose; auf 100 Leuk. 1 Megalocyt. Bilirubin im Serum: direkt prompt Spur, indirekt 1,36 mg%. Histaminrefraktäre Achylie. Diagnose: Perniziöse Anämie mit starker Leukopenie. Verlauf: Auf Bluttransfusionen und Hepatopson erholt sich die Frau relativ schnell. Bei bestem Wohlbefinden wird die Pat. am 124. Tage entlassen. Blutbild: Hgb. 73%, Erythr. 3 780 000, F. J. 0,92, Leuk. 6 300, 3% Stab., 48% Segm., 11% Eos., 33% Lymph., 5% Mono, leichte Aniso-, Poikilo-, Makro- und Mikrocytose, vereinzelt Megalocyten Am. 16. 4. 1937 wird sie erneut als Notfall eingewiesen. Befund: Somatisch gegen früher kein wesentlicher Unterschied, nur daß der Allgemeinzustand nicht so schwer ist. Blutbild: 49% Hgb., 1 400 000 Erythr., F. J. 1,75, 2 800 Leuk., davon 1% Myelo., 2% Stab., 42% Segm., 1% Eos., 1% Bas., 51% Lymph., 1% Mono., 1% Übg., bei Durchsicht 1 Normo- und 1 Erythroblast, starke Aniso-, deutliche Poikilo-, Makro- und Mikrocytose. St. P.: arm an kernhaltigen Zellen, vereinzelt Zellen der myeloischen Reihe; vereinzelt unreife Erythro- und Proerythroblasten; starke Aniso- und Poikilocytose, Erythrocyten relativ groß; in den Randzonen einige Knochenmarksriesenzellen, mehrfach Reticulumzellen. Verlauf: Auf Bluttransfusionen und Leberpräparate bessert sich auch diesmal der Allgemeinbefund und das Blutbild rasch. Am 13. Tage sind Hgb. auf 62% und die Leuk. auf 5 300 angestiegen und am 50. Tage kann die Pat. mit 87% und 5 100 000 Erythr. bei 6 400 Leuk. entlassen werden.

Wir finden hier, wie häufig bei einer Perniziosa, eine Leukopenie, die aber erheblich unter den sonst beobachteten Werten liegt. Auffallend die gute Remission, obwohl das St. P. ein fast leeres Mark zeigt. Auf diesen Befund werden wir weiter unten noch eingehen.

Pat. 15: H. E. Es handelt sich bei der Frau um eine Pat. aus der Privatpraxis von Primärarzt Dr. Steinbrinck, die zwar nur verhältnismäßig kurze Zeit direkt beobachtet werden konnte, bei der sich aber der Blutstatus über längere Zeit zurück verfolgen ließ. Über diese Frau hat Steinbrinck*) auf einem klinischen Abend bereits berichtet. Vor Jahren wurde die Frau von Prof. Schilling eingehend, u. a. auch mit St. P. untersucht und ein atypisches perniziosaähnliches Krankheitsbild in aregenerativem Stadium mit sehr niedrigem Färbeindex und bestehender Salzsäureabsonderung festgestellt. Dabei bestand dauernd eine leichte Temperaturerhöhung. Das Leiden hat im Jahre 1928 begonnen. Der erste uns zugängliche Blutstatus ist am 17. XII. 1931 gemacht worden; damals fanden sich: 57% Hgb., 2 800 000 Erythr., 1,01 F. J., 4 400 Leuk., davon 54%

*) Vgl. Steinbrinck, Klin. Abend, Schles. Gesellsch. f. vaterländ. Cultur Breslau, 1935.

Neutro, 1% Eos., 38% Lymph., 7% Mono. und starke Anisocytose. Der nächste Status wurde am 27. III. 1933 gemacht, d. h. 2 Jahre später: Hgb. 36%, Erythr. 1 800 000, F. J. 1,0, Leuk. 4 000, davon 50% Neutro., 4,5% Eos., 38% Lymph., 7,5% Übg.; im roten Blutbild sehr starke Anisocytose und 15% Megaloblasten. Die niedrigsten Werte die beschrieben waren, fanden sich am 24. IV. 1934: Hgb. 20%, Erythr. 1 250 000, F. J. 0,80, Leuk. 5 000, 72% Neutro., 2% Eos., 23,5% Lymph., 2,5% Mono., im roten Blutbild nur 0,5% Megaloblasten, sonst wie früher. Am 17. XII. 1934 trat die Pat. in die Behandlung ein. Blutbild: 29% Hgb., Erythr. 1 000 000, F. J. 1,45, Leuk. 2 600, 30% Neutro., 69% Lymph., 1% Mono., starke Aniso- und Poikilocytose, Polychromasie, reichlich Megalocyten, 6,5% Megaloblasten. — Die Frau erhält eine Bluttransfusion von 400 ccm, der sich im weiteren Verlauf noch mehrere anschließen. Nach der ersten Transfusion am 20. XII. steigt das Hgb. auf 32%, Leuk. 5 000, davon 30% Neutro. und 70% Lymph., rotes Blutbild wie oben, 1,5% Megaloblasten. Das Hgb. bleibt dann im weiteren Verlauf auf Werten zwischen 35—40%. Die stärkste Grnlpn. sehen wir am 7. I. 1935: bei 34% Hgb. wurden 4 500 Leuk. gezählt, davon 19% Neutro. und 80% Lymph., 1% Mono. Die Frau wurde dann am 14. I. 1935 auf eigenen Wunsch entlassen, da sie ein Naturheilsanatorium aufsuchen wollte, zumal sie sich weigerte, alle sonst üblichen Behandlungs- bzw. Untersuchungsmethoden durchführen zu lassen. Blutbild: Hgb. 39%, Leuk. 4 000, 31% Neutro., 2% Eos., 65% Lymph., 2% Mono.; im roten Blutbild der gleiche Befund wie früher, nur finden sich basophil getüpfelte Erythr. und 0,5% Megaloblasten.

Es liegt hier eine völlig atypische Anämie mit Leukopenie vor, die dem Bild der aplastischen Anämie nahekommt; auch bei dieser Pat. fand sich ein leeres Mark, sodaß die von dem Voruntersucher gestellte Diagnose einer aregenerativen Anämie gerechtfertigt erschien; trotzdem hat die Pat. im weiteren Verlauf immer wieder Remissionen mit regenerativem rotem Blutbild und Ausschüttung von Normo- und Megaloblasten aufzuweisen. Hier sowohl wie bei der oben beschriebenen Frau, muß man annehmen, daß fleckförmige Herde eines aktiven Marks noch vorhanden waren, die zwar der St. P. entgangen sind, jedoch zu den beobachteten Remissionen führten (s. a. Pat. 28).

Pat. 16: P. F. Familienanamnese: o. B. Die Frau ist bis zu ihrem 45. Lebensjahr immer gesund gewesen. Im gleichen Jahr erkrankte sie an einem akuten Gelenkrheumatismus mit hohem Fieber; seit dieser Zeit hat sie jeden Winter über starke Gelenkbeschwerden zu klagen. Ungefähr 4 Wochen vor der Aufnahme fiel ihr auf, daß sie bei stärkeren Anstrengungen Atemnot bekam, abends waren die Füße angeschwollen und sie bekam allmählich eine gelbliche Hautfarbe. Es stellte sich mäßig hohes Fieber ein und sie bekam des öfteren Brechreiz. 2 Tage vor der Aufnahme bekam sie bis zu 40° Fieber und wurde zu uns eingewiesen. Befund: 51 j. Frau, die erheblich überaltert erscheint. Die Frau macht einen schwerkranken Eindruck, Haut subikterisch, Schleimhäute blaß, starker Foetor ex ore, mehrere kariöse Wurzeln, keine Beläge der Tonsillen, Zunge o. B. Kein Leber- oder Milztumor. Temp. 40,1° rektal, Puls 116. Blutbild: 30% Hgb., Erythr. 1 220 000, F. J. 1,25, Leuk. 1 900, 14% Segm., 72% Lymph., 4% Mono., 8% Übg., 2% Türksche Reizformen; starke Aniso-, deutliche Poikilocytose und Polychromasie sowie Mikro- und Makrocytose; bei Durchsicht 2 Normoblasten, 2 Erythroblasten, einige basophilpunktierte Erythr., Thromb. erscheinen stark vermindert. Senkung 80/160 (Wester-

green). Bilirubin im Serum: direkte Probe prompt, indirekte Probe 1,66 mg%; Urbl. schwach +, Urblg. schwach +, Vitalgranulierte 0,1%. Diagnose: Verdacht auf perniziöse Anämie mit Schädigung des gesamten Blutbildungsapparates. Verlauf: Die weitere Beobachtung bestätigt den Verdacht. Es findet sich eine Achylie, das St. P. ergibt das Bild einer Perniziosa bei sehr zellarmem Mark. Für die anfänglich bestehenden hohen Temperaturen konnte ein sicherer Anhalt nicht gefunden werden. Die Frau bekommt Nucleotrat, Campolon und eine Bluttransfusion, danach ergibt sich folgender Blutstatus: Hgb. 33%, Leuk. 1 300, 2% Metam., 1% Stab., 32% Segm., 60% Lymph., 4% Mono., 1% Übg., Thromb. 18 000, Vitalgran. 0,3%. — Das Allgemeinbefinden der Frau hat sich auffallend rasch gebessert, insbesondere zeigen sich keine Haut- oder Schleimhautblutungen. St. P.: mäßig viel kernhaltige Zellen, viel nackte Kerne, in jedem Gesichtsfeld 1—2 Erythro- bzw. Makroblasten; wenig Elemente der myeloischen Reihe, vereinzelt Myelocyten, vereinzelt kleine bis mittelgroße Lymphocyten; unter den roten viel polychrome Erythr., Aniso., Anichrom., vereinzelt einwandfreie Megalocyten, Thromb. stark vermindert, keine Megakaryocyten. 8. Tag: Hgb. 43%, Leuk. 1 000 bei 1% Myelo., 1% Metam., 1% Stab., 42% Segm., 3% Eos., 47% Lymph., 2% Mono., 3% Übg., rotes Blutbild wie früher; Vitalgran. 0,5%, Thromb. 133 000. Resistenzbestimmung der Erythrocyten: beginnende Haemolyse: 0,34%, komplette 0,17%. Die Frau bekommt eine erneute Bluttransfusion von 400 ccm neben täglichen Gaben von Campolon und Nucleotrat. 10. Tag: Hgb. 45%, Leuk 1 900 bei 1% Metam., 5% Stab., 37% Segm., 4% Eos., 48% Lymph., 3% Mono., 2% Übg.; rotes Blutbild wie früher, Vitalgr. 0,2%, Thromb. 122 000. Im Urin wird seit Tagen freies Hgb. ausgeschieden. Da sich der Allgemeinbefund außerordentlich gebessert hat, wird von weiteren Transfusionen Abstand genommen, Nucleotrat nicht mehr gegeben und Campolon mit 2tägigem Abstand injiziert. 18. Tag: 53% Hgb., Leuk. 2 900, 6% Stab., 44% Segm., 3% Eos., 2% Baso., 36% Lymph., 5% Mono., 4% Übg.; unter 100 Leuk. 2 Normoblasten und 2 basophilpunktierte Erythr., mehrfach Megalocyten; Thromb. erscheinen noch vermindert, Vitalgran. 0,3%. 24. Tag: Hgb. ist auf 62% angestiegen, die Leuk. auf 2 800 bei 6% Stab., 43% Segm., 6% Eos., 3% Baso., 38% Lymph., 3% Mono., 1% Übg., rotes Blutbild wie früher, Thromb. 261 000. — Im weiteren Verlauf bessert sich der Zustand weiter, die Frau nimmt stark an Gewicht zu und drängt, da sie sich sehr wohl fühlt, auf Entlassung, die am 48. Tag erfolgt. Blutbild: Hgb. 69%, Leuk. 6 500, 58% Segm., 7% Eos., 28% Lymph., 1% Mono., 6% Übg., Spur Anisocytose, deutliche Anisochromasie; Thromb. 192 000, Vitalgran. 0,1%.

Auch hier eine Perniziosa, die jedoch anfangs in ihrem klinischen Verlauf zunächst das Bild einer Agr. bzw. Panm. bietet. Besonders auffallend die extreme Grnlpn. (absolut 264 Neutr.) und die Thrombopenie von 18 000, ohne daß Schleimhautnekrosen bzw. -blutungen eintreten. Wenngleich Schilling mitteilt, daß eine Panm. besonders im Endstadium unter dem Bilde einer Perniziosa verlaufen kann, so ist, nach dem weiteren Verlauf zu urteilen, hier die Perniziosa das Primäre. Dafür spricht auch das prompte Ansprechen auf Leberpräparate, wie überhaupt die Regenerationsfähigkeit der Blutbildungsstätte hier ganz erstaunlich ist. St. P. und der Befund des peripheren Blutes stimmen hier anscheinend überein und zeigen anfangs das Bild eines aregenerativen Prozesses, wobei das völlige Fehlen

von kernhaltigen Roten und reifen Neutrophilen im St. P. besonders auffällt. Trotzdem eine fast völlige Wiederherstellung; es muß also doch noch regeneratives Mark vorhanden gewesen sein.

Pat. 17: H. Str. Anamnese: Nie ernstlich krank gewesen. 1918 erlitt der Mann im Felde erhebliche Erfrierungen, vor allem des Gesichts; seidem hat er dicke, enorm aufgetriebene Lippen. Seit 1925 fühlt sich der Pat. krank und war stets in ärztlicher Behandlung. Seit dieser Zeit war der Mann jedes Jahr 1 bis 2 mal in einem Krankenhaus. Anfang Mai trat dann eine erhebliche Schwäche auf, er hatte unter Atemnot zu leiden, mußte oft erbrechen und kam daher schließlich in unser Krankenhaus (1934). Befund: Großer, 42 j., viel älter aussehender Mann mit grauem, struppigem Haar, in stark reduziertem Allgemeinzustand; extrem blaß, starke Oedeme der Beine, starker Exophthalmus, Lippen enorm aufgetrieben. Arhythmia absoluta, Hepar und Lien je um 2 Querfinger vergrößert. Blutbild: 20% Hgb., 970 000 Erythr., F. J. 1,0, Leuk. 500, 5% Myelo., 1% Metam., 6% Stab., 62% Segm., 23% Lymph., 3% Mono., starke Aniso- und Poikilocytose, leichte Polychromasie und Makro- und Mikrocytose; einige Megalocyten, auf 100 Leuk. 2 Normoblasten und 2 getüpfelte Erythr., Thromb. 94 000, Vitalgran. 1,8%; Bilirubin im Serum direkt +, indirekt 2,5 mg%. Achylie. Diagnose: Perniziosa mit allgemeiner Knochenmarkschädigung, Basedow, absolute Arhythmie mit Myocardschaden. Verlauf: Auf Bluttransfusionen, Leberpräparate und entsprechende Kreislaufmittel erholt sich der Pat. schnell. Nach der ersten Transfusion von 500 ccm werden zwar nur 700 Leuk. gezählt, doch erfolgt dann rasch ein Anstieg. Am 33. Tage fast normaler Blutstatus mit 89% Hgb. und 4 500 Leuk. bei 75% Neutro. Am 34. Tag. plötzlicher Temperaturanstieg; im Laufe der nächsten Tage entwickelt sich ein Bauchdeckenabszeß, dessen Ursache völlig ungeklärt ist. Der Mann wird auf der Chirurgischen Abteilung incidiert; dadurch rapider Verfall, Auftreten von Durchfällen. Erneute Rückverlegung zu uns. Der Pat. ist verfallen, es besteht völlige Austrocknung, die Operationswunde ist schmierig belegt. Blutbild: 100% Hgb., 5 040 000 Erythr., 16 300 Leuk., 5% Stab., 85% Segm., 6% Lymph., 4% Mono. Temp. 39,2°. Rest-N: 89,6 mg%. NaCl im Blut: 360 mg%. Es liegt das Bild einer chloropriven Acotaemie vor. Durch Kochsalzinfusionen, Herzmittel und die entsprechende Diät wird der Pat. über den bedrohlichen Zustand hinweggebracht. Am 4. Tage zeigt das Blutbild 6 000 Leuk. und 92% Hgb., am 15. Tage sind jedoch nur noch 1 700 Leuk. und 59% Hgb. vorhanden. Diese Leukopenie hält viele Tage an und erst, als der Abszeß abheilte, kann ein Anstieg der Leuk. beobachtet werden. Der Mann wird auf eigenen Wunsch entlassen. Hgb. 81%, Leuk. 4 200. — Ungefähr 1 Jahr später läßt sich der Pat. erneut aufnehmen, da Herzschmerzen aufgetreten sind, um bald darauf wieder entlassen zu werden. Das Blutbild zeigte nur eine isolierte Thrombopenie von 72 000. — Der Mann stand dann lange in poliklinischer Behandlung; er klagte über anhaltende Schmerzen im linken Oberbauch; allmählich bildet sich ein immer deutlicher werdender Milztumor heraus, dabei findet sich eine Leukopenie, die zwischen 2 000 und 3 000 Zellen schwankt. Der Pat. wird dann wiederholt aufgenommen, um jedoch jedesmal auf schnelle Entlassung zu drängen. Er ist sehr „schwierig" und läßt kaum die notwendigsten Untersuchungen durchführen. Im Vordergrund seiner Klagen stehen immer wieder intensive Schmerzen von Seiten des Milztumors, der fast bis an den Beckenkamm reicht. Während dieser Zeit fällt die besonders starke Verminderung der Thromb. auf, die schließlich auf 33 000 absinken. Blutgerinnungszeit: Beginn bei 10 Min., vollständig nach 30 Min., keine Retraktion! Rumpel-Leede +. Auf Bluttransfusionen

Besserung des Blutstatus. Die Thromb. steigen auf 154 000 an. Nach einer Buttransfusion bekam der Mann ein urtikarielles Exanthem, das stark juckte, aber nach Stunden schon wieder vollkommen abgeblaßt war.

Die vorletzte bisherige Aufnahme erfolgte am 8. VI. 1936. Wieder zeigte sich das Bild der allgemeinen Knochenmarksschädigung: 55% Hgb., 2 270 000 Erythr., F. J. 1, 21, Leuk. 1 500, 38% Segm. 1% Eos., 53% Lymph., 6% Mono., 2% Übg., Erythr. wie früher Thromb. 63 000. Nach 30 Tagen wird der Mann mit 72% Hbg. und 2 300 Leuk., davon 41% Neutr. entlassen.

Letzmalig wurde er im April 1937 aufgenommen. Somatischer Befund wie früher. Blutstatus: 55% Hgb., Erythr. 2 500 000, Leuk. 1 900, Stabk. 1%, Segm. 54%, Eos 1%, Lymph. 34%, Mono. 5%, Übg. 5%. Einige Tage darauf nur noch 38% Hgb. und 1 700 Leuk., Vitalgran. 0%. St. P.: sehr arm an kernhaltigen Zellen, viele Fettlücken, in der myeloischen Reihe vorwiegend; reife Zellen, wenig Myelo- und Promyelo., sehr wenig Metamyelo.; vereinzelt Makroblasten, sehr wenig Normo- und Erythroblasten; ganz vereinzelt Megaloblasten; keine Megkaryocyten, Thromb. stark vermindert.

Auf Bluttransfusionen trotz gruppengleichen Blutes und biologischer Vorprobe (Gruppe 0) schwerer Schüttelfrost, Kollaps, Ikterus mit starker Urobilinurie am nächsten Tage. Trotz hoher Campolongaben und Nucleotrat zunächst keine Besserung des Blutstatus. Erst 14 Tage später Anstieg von Hgb. und Leuk. —

Der Mann steht zur Zeit in poliklinischer Behandlung, da er von seiten seines Milztumors immer wieder starke Schmerzen hat, die auf Kurzwelle meist schnell zurückgehen. Der Blutstatus weist bis auf eine mäßige Leukopenie keine Besonderheiten auf, obwohl Leberpräparate oder Bluttransfusionen im Laufe des letzten Jahres nicht mehr gegeben wurden.

Bei der ersten Aufnahme lag bei diesem Manne ein ähnliches Bild wie bei der eben beschriebenen Pat. vor, nur daß der Zustand noch viel bedrohlicher schien. Auch hier eine Perniziosa mit schwerster allgemeiner Knochenmarksschädigung. Besonders bemerkenswert ist die extreme Grnlpn. (absolut 375 Zellen), die trotzdem zu keinerlei Nekroseerscheinungen führte und schnell überwunden werden konnte.

Im weiteren Verlauf bildete sich aber ein großer Milztumor, der ganz in den Vordergrund des Geschehens rückt und unter Berücksichtigung des bisherigen Verlaufs Zweifel an der Diagnose „Perniziosa" aufkommen ließ, denn obwohl der Pat. im Laufe des letzten Jahres keine Leberpräparate mehr bekommen hat, zeigt sich eine nur mäßige Anämie, die zur Zeit auch nicht weiter absinkt. Jedoch bestehen aber immer eine Leuko- und Thrombopenie. Dazu kommt, daß im St. P. zwar ganz vereinzelt Megalocyten zu finden sind, sonst aber ein Anhalt für eine Perniziosa sich nicht ergibt, vielmehr zeigt das Mark Veränderungen im Sinne einer beginnenden echten „Phthise", wofür auch das Fehlen der Vitalgranulierten spricht. Wir möchten daher annehmen, daß es sich um eine allgemeine Knochenmarksschädigung bei einem Milztumor handelt. Bei solchen Bildern sind von Schilling perniziosaähnliche Anämien mit Megalocyten gefunden worden. Da zudem der rote Blutstatus im letzten Jahr auch ohne jede Leberbehandlung einen leidlich guten

Zustand aufweist, kann man an ein solches Bild denken. Der chronische Verlauf spricht nicht gegen das Vorliegen einer Panm., da solche Bilder wiederholt beschrieben sind. Da bei dem sehr schwierigen Pat. sich alle Untersuchungen nicht durchführen ließen, wird man eine endgültige Klärung dieser Frage kaum erreichen.

Das gleiche gilt für die Genese des Milztumors. Bei dem Vorliegen einer absoluten Arhythmie mit zeitweiliger Dekompensation liegt es nahe, an einen Milztumor bei Cirrhose cardiaque zu denken. Für ein solches Leiden konnten wir in der langen Beobachtungszeit jedoch keinen Anhalt finden; auch erscheint der jetzt bestehende Milztumor dafür viel zu groß. Da der Mann häufig über stärkste Schmerzen, die anfallsartig im linken Oberbauch auftraten, zu klagen hat, und wiederholt Perisplenitis nachweisbar war, glauben wir, daß hier vielleicht eingemischt das Krankheitsbild der Milvenenthrombose vorliegt. Beobachtungen, die wir weiter unten bringen (28, 29), bestärken uns in unserer Ansicht, da sie einen ähnlichen Verlauf zeigten.

Erwähnenswert sind ferner die anaphylaktischen Reaktionen auf gruppengleiches Blut. Abgesehen davon, daß sie eine Allergiebereitschaft des Pat. aufdecken, zeigt uns dieses unfreiwillige „Experiment", daß durch einen anaphylaktischen Schock die Regeneration des Blutstatus verhindert werden kann. Erst nach Abklingen aller allergischen Erscheinungen sehen wir einen Erfolg der Therapie. Diese Beobachtung unterstreicht gewissermaßen die von Eisler u. a. ausgeführten Experimente, bei denen er durch Sensibilisierung bzw. künstliche Schocks eine Agr. bei Kaninchen auslösen konnte. Sie unterstützt also die Ansicht, daß die Agr. vielleicht u. a. eine allergische Reaktion des K. M. auf irgend einen Reiz darstellen kann (Schilling, Rohr, Bock u. a.).

Fall 18: Fr. H. Die Anamnese ist nur unvollständig zu erheben gewesen. Als Kind soll er erst mit 3 Jahren gelaufen sein und hat weder lesen noch schreiben gelernt. Im Mai 1934 stellte er Invalidisierungsantrag wegen eines seit 2 Jahren bestehenden „Nierenleidens". Während bei dem ersten Gutachten im August reichlich Albumen und Sanguis im Urin festgestellt wird und die Diagnose „chronische Nephritis" gestellt wird, konnte ein zweiter Gutachter im Oktober nur eine Erythrurie feststellen und äußerte den Verdacht auf Tbc. oder Tumor der Niere. Seit Ende Oktober fing der Mann an zu frösteln, nahm an Gewicht ab und wurde zusehends schwächer; es stellte sich hohes Fieber ein und Anfang Dezember wurde er in ein Krankenhaus aufgenommen; dort fand sich bei dem hochfieberhaften Pat. folgendes Blutbild: Hgb. 48%, Erythr. 3 320 000, Leuk. 2 600, sonst somatisch o. B. Es erfolgte daher Einweisung in unser Krankenhaus im Dezember 1934. Befund: Der 25 j., debile Mann macht einen schwerkranken Eindruck. Haut und Schleimhäute sind blaß; über der Lunge Giemen und Pfeifen, Milz gerade palpabel, weich, sonst somatisch o. B Blutbild: Hgb. 54%, Erythr. 2 800 000, Leuk. 2 800, 3% Metam., 12% Stabk., 72% Segm., 11 Lymph., 2% Mono., Leuk. stark toxisch granuliert, deutliche

Aniso- und Poikilocytose. Thromb. 36 000. Temp. 40,2°, Puls 108. Urin: Urb. +, Diazo +, Indikan —, Sediment: im Gesichtsfeld 0—1 Leuk., 0—1 Erythr., Alb. —. Diagnose: Unklarer septischer Infekt mit allgemeiner Knochenmarksschädigung.

Im weiteren Verlauf kann ein Typhus, an den anfänglich gedacht wurde, mit Sicherheit ausgeschlossen werden; es zeigt sich eine mäßige Erhöhung des Bilirubinspiegels im Blut (1,56 mg%) und bei kaum nennenswertem Urinbefund ein Rest-N von 47,60 mg%. A. T. K.: 1 : 10 000 +; Blutkultur immer negativ. Der Mann bekommt mehrere Bluttransfusionen, ohne daß ein sicherer Erfolg zu verzeichnen wäre. Auffällig bei dem sicher septischen Bild ist, daß die Eos. nie aus dem Blutbild verschwinden. Blutbild am 9. Tage: 60% Hgb., Erythr. 3 300 000, Leuk. 4 700, 4% Metam., 12% Stab., 59% Segm., 1% Eos., 18% Lymph., 3% Mono., 2% Übg., 1% Türk., Leuk. stark toxisch granuliert. Thromb. 42 000. Nach 2 Tagen der Besserung erneut rapide Verschlechterung des Zustandes, die Temperaturen nehmen jetzt ausgesprochen septischen Charakter an. Die Milz ist stark angeschwollen, desgleichen die Leistendrüsen. Das Blutbild weist 3 700 Leuk. auf, davon 2% Metam., 15% Stab., 39% Segm., 4% Eos., 11% Lymph., 5% Mono., 4% Übg. — Der Zustand verschlechtert sich weiterhin rapide und der Pat. kommt am 20. Tag ad exitum. Blutbild: 60% Hgb., 2 800 000 Erythr., Leuk. 3 500, 1% Myelo., 3% Metam., 11% Stab., 63% Segm., 1% Eos., 16% Lymph., 4% Mono., 1% Übg. Obduktion: Aus äußeren Gründen wurden nur durch einen 20 cm langen Schnitt in der Medianlinie am Oberbauch die Milz und das Herz herausgenommen. Dabei fanden sich an der Leber multiple Herde, die sich als Abszeß erwiesen. Milz sehr groß, weich, dunkel, braunrot, histologisch: septische Milz.

Retrospektiv muß das Krankheitsbild als allgemein septischer Infekt ungeklärter Ursache, der schließlich zu Leberabszessen geführt hat, aufgefaßt werden. Trotz multipler Abszesse, die ja für gewöhnlich einen erheblichen Reiz zur Leukocytenbildung geben, finden wir eine Leukopenie; da aber auch die Erythrocyten und Thrombocyten stark vermindert sind, darf angenommen werden, daß es hier auf Grund des chronisch-septischen Infektes zu einer Schädigung des gesamten K. M. im Sinne der beginnenden Erschöpfungspanmyelophthise gekommen ist. Die starke Linksverschiebung mit Ausschwemmung von Myelocyten bei absinkender Leukocytenzahl zeigt auch, daß die letzten Reserven an Granulocyten aufgeboten wurden und wahrscheinlich nur der rasche Exitus nicht mehr das komplette Bild der Panm. beobachten ließ.

Pat. 19: A. Pl. Familienanamnese: Mutter seit der letzten Schwangerschaft „nervenkrank". 2 Geschwister frühzeitig gestorben, 1 Geschwister kam als „Frühgeburt" mit „offenem Leib" zur Welt. Das Kind ist selbst eine Frühgeburt (7 Monate), ist aber nie ernstlich krank gewesen und hat sich normal entwickelt. Ungefähr. 6 Wochen vor der Aufnahme erkrankte das Kind mit hohem Fieber und Halsdrüsenschwellungen; auf Wärme und Salbenbehandlung trat eine vorübergehende Besserung ein. 8 Tage vor der Aufnahme ist das Kind wieder krank, appetitlos, schläft dauernd. Der Junge wird zusehends blasser und verfällt rasch. Daher Einweisung zu uns. Seit 3 Wochen erhält das Kind täglich ½ bis 1 Liter Ziegenmilch. Befund: 2 j., sehr blasser Junge. Es findet sich sonst kein krankhafter somatischer Befund. Blutbild: Hgb. 26%, Erythr 1 220 000,

F. J. 1,08, Leuk. 1 400, 97% Lymph., 1% Mono., 2% Übg., Thromb. kaum zu finden; deutliche Oligo-, Aniso- und Mikrocytose, geringe Polychromasie, Vitalgran. 0%. Diagnose: Panmyelophthise. Das St. P. bestätigt den Befund: sehr wenig kernhaltige Zellen, keine Granulocyten, vorzugsweise Lymph., etliche Gumprechtsche Kernschatten, ganz vereinzelt Erythr., sehr wenig Thromb. — Trotz Bluttransfusion finden sich am nächsten Tage nur noch 800 Leuk., am 3. Tage bei gleichen Verhältnissen des roten Blutbildes 400 Leuk., 86% Lymph., 10% Mono., 4% Übg., Vitalgran. 0%. — Das Kind verfällt rapide und kommt am 5. Tage ad exitum. Obduktion: Panmyelophthise, Dilatation des linken Ventrikels, annähernd pfennigstückgroßer, schwarzbrauner, krustenartiger Belag auf der Unterlippe, die rechte Gaumentonsille ist mit dicken, gelbgrünen, pelzigen Belägen bedeckt, die sich nicht abziehen lassen und auf die hintere Rachenwand und die Oberfläche des weichen Gaumens übergreifen. Am Knochenmark von Sternum, Wirbelkörper und Femur, das eine dunkel-reinrote Farbe besitzt, keine makroskopischen Veränderungen.

Pat. 20: Fr. W. Familienanamnese: o. B. Das bisher immer gesunde Kind erkrankte 14 Tage vor der Aufnahme mit geringen Halsdrüsenschwellungen, die rapide zunahmen; dabei traten hohe Temperaturen auf. Als auch in der Achselhöhle und der Leistengegend Drüsenschwellungen auftraten, wurde das Kind in der Nacht zu uns eingeliefert. Befund: Hochaufgeschossener, 4 j. Knabe, der sehr blaß aussieht und sich in stark reduziertem Allgemeinzustand befindet. Starke Schwellungen der Halsdrüsen, wenige starke Vergrößerungen der Axillar- und Inguinaldrüsen; sie sind ziemlich derb und auf der Unterlage leidlich gut verschieblich. Rachen bis auf leicht hypertrophische Tonsillen o. B. Hepar erheblich vergrößert, Milz gerade tastbar, sonst somatisch keine Besonderheiten. Temperaturen 39° rektal, Puls 120. — Blutbild: Hgb. 37%, Erythr. 1 700 000, F. J. 1,08, Leuk. 3 800, davon 5% Segm. 94% Lymph., 1% Übg. — St. P.: Bis auf einige wenige kleine, reife Lymphocyten finden sich keine kernhaltigen Zellen. Diagnose: Panmyelophthise. Es wird sofort eine Bluttransfusion von 160 ccm vorgenommen. — 3. Tag: Das Befinden hat sich weiterhin verschlechtert, es tritt profuses Nasenbluten auf, das sowohl auf Haemostypica, wie auf Tamponade kaum zum Stehen kommt. Nach einer erneuten Transfusion von 250 ccm zeigt das rote Blutbild eine leichte Besserung; während die Granulocyten weiter abgefallen sind: Hgb. 42%, Erythr. 2 480 000, F. J. 0,85, Leuk. 2 200. davon 4% Granulocyten, Thromb. 151 000, Vitalgran. 1,4%. — Im weiteren Verlauf treten erneut schwerste Nasenblutungen auf, die kaum zu beeinflussen sind. Außer den notwendigen Haemostyptica erhält das Kind noch Nucleotrat und Arsacetin. Der Junge verfällt jedoch rasch, die Temperaturen bleiben hoch. 8. Tag: Hgb. 31%, Erythr. 1 360 000, Leuk. 1 000, 95% Lymph., 3% Plasma.; Thromb. 18 000. Exitus letalis.

Die nach dem Tode vorgenommene St. P. zeigt ein wesentlich zellreicheres Mark als das lebende K. M.: vorzugsweise Lymphocyten, viel nicht differenzierbare Kernreste, auffallend wenig Erythroblasten, ganz vereinzelt unreife Granulocyten. Obduktion: Panmyelophthise, Blutungen im Knochenmark, Nierenkapsel, Pericard, Herzmuskel. Allgemeine Lymphdrüsenschwellungen mit haemorrhagischer Durchsetzung, Oedem des Zäpfchens und Kehlkopfeingangs.

Beide Kinder, besonders aber der erste Junge, bieten das klassische Bild einer Panm. — Frank, der dieses Krankheitsbild als erster beschrieb, nimmt eine primäre Erkrankung des K. M. an, während Türk, Naegeli u. a. Autoren sie als „bio-

logische Variante beliebiger Anaemien" auffassen. Schilling, Loewe u. a. lehnen die Panm. als „Krankheit" ab und sind der Meinung, daß es sich um eine allergische Schockreaktion des K. M. handelt, die man experimentell erzielen könnte. Schur bringt eine Beobachtung von Panm. mit myeloischer Reaktion nach Vaccinierung mit Typhus, Weindel die Verwandlung einer myeloischen Leukämie in eine symptomatische Panm. Wir selbst glauben auf Grund der bereits oben beschriebenen und der noch folgenden Fälle, daß auch die Panm. nichts anderes als eine besonders schwere Reaktion des K. M. auf einen Infekt oder anderen Reiz darstellt, sei es, daß er nun toxisch oder allergisch wirkt.

Bei dem Kinde A. Pl. liegt der Gedanke nahe, daß hier evtl. eine besonders schwere Reaktion auf Ziegenmilch vorliegt, während bei dem 2. Kinde keinerlei Ursache zu ergründen ist. Bei dem Jungen Pl. muß schließlich noch auf die belastende Vorgeschichte hingewiesen werden, die zeigt, daß der Junge doch aus einer konstitutionell unterwertigen Familie stammt.

Bei Fr. W. mußte man, rein klinisch gesehen, an die Möglichkeit einer Erkrankung des lymphatischen Apparates denken; anfänglich bestanden eine absolute Lymphocytose, allgemeine Drüsenschwellungen und ein Milztumor, sodaß an das Vorliegen einer aleukämischen Lymphadenose gedacht werden mußte; jedoch fand sich dafür keinerlei Anhalt. Die lymphatische Reaktion bleibt jedoch auffällig, wie ja Bock, Rohr u. a. darauf hinweisen, daß diesem häufig anzutreffenden Befund bei allen diesen Krankheitsbildern wahrscheinlich zu geringe Bedeutung zugemessen wird. Wir verweisen auch auf den nächsten Pat. —

Pat. 21: Walter W. Familienanamnese: o. B. Pat. ist immer gesund gewesen. Am 21. V. 1936 erkrankte er aus voller Gesundheit mit hohem Fieber; er fühlte sich sehr matt; er wurde in das Lazarett aufgenommen und von dort am 29. V. auf unsere Abteilung verlegt. Befund: Der 22 j., kräftige Mann macht einen schwerkranken Eindruck; die Haut und Schleimhäute sind sehr blaß, jedoch ist außer einer gerade palpablen Milz kein pathologischer Befund zu erheben. Temp. 39° rektal, Puls 100. Blutbild: Hgb. 38%, Erythr. 2 150 000, F. J. 0,90, Leuk. 1 000, davon 3% Stab., 6% Segm., 86% Lymph., 1% Mono., 3% Übg., 1% unreife Lymph.; Thromb. 8 000. Diagnose: Panmyelophthise. Verlauf: Der Pat. erhält sofort eine Bluttransfusion von 400 ccm. Am nächsten Tage ergibt das Blutbild eine leichte Besserung: 51% Hgb. bei 1 700 Leuk., davon 15% Segm. Die St. P. zeigt überwiegend kleine Lymphocyten und nur wenig myeloisches Gewebe. Der Pat. erhält in der Folgezeit neben wiederholten Bluttransfusionen Arsacetin und Nucleotrat, ohne daß jedoch eine Besserung im Blutbild erfolgt. 6. Tag: Hgb. 40%, Erythr, 2 080 000, Leuk. 8 000 bei 6% Segm. — Eine Tibiapunktion ergibt das gleiche Bild wie die Sternalpunktion. Auch eine Reizbestrahlung des K. M. bringt keine Besserung im Blutbild. 15. Tag: Blutbild: Hgb. 50%, Leuk. 400, Granulocyten sind nicht mehr zu finden, desgleichen fehlen die Thrombocyten vollständig. Plötzlicher Exitus. Obduktion: Panmyelophthise mit Miliartuberkulose; mediane Nekrosen in der Lunge, in der Milz, Leber und

in den Nieren; Bronchopneumonie beider Unterlappen, fibrinöse Pleuritis, vergrößerte Lymphdrüsen mit Nekrosen im Mesenterium; nekrotisierende diphterische Pharyngitis und Oesophagitis; tuberkulöse Geschwüre im Dünndarm, Verfettung und Anaemie der Leber, des Herzens und Anaemie der Nieren. — In Leber, Lunge und Milz finden sich herdförmige miliare Nekrosen, stellenweise mit spärlichem Randwall aus Lymphocyten und einzelnen epitheloiden Zellen, im allgemeinen jedoch ohne wesentliche Reaktion. In diesen Nekrosen eindeutiger Nachweis von Tuberkelbazillen.

„Da in diesen Nekrosen einwandfrei Tuberkelbazillen nachgewiesen werden konnten, handelt es sich um eine Miliartuberkulose, deren atypischer, nahezu reaktionsloser Verlauf offenbar auf eine durch die gleichzeitig bestehende Agr. bedingte hochgradige Resistenzverminderung zurückzuführen ist (Prof. Staemmler)."

Dieser Pat. ist in jüngster Zeit von Steinbrinck bereits beschrieben worden; im Rahmen dieser Arbeit sei daher nur kurz berichtet. Wir haben hier das auch von Ponger, Jakobowitz, Siegmund u. a. beschriebene Bild der Sepsis tuberculosa acutissima mit Panm. vor uns. Trotz extremer Granulocyto- und Thrombopenie finden wir keinerlei Schleimhautnekrosen oder Zeichen einer haemorrhagischen Diathese. Der besonderen Erwähnung bedürfen die Befunde der K. M.-Punktionen, die an verschiedensten Stellen vorgenommen wurden; sie stimmen vollkommen überein und zeigen eine auffällige Vermehrung der lymphatischen Elemente, die hier allerdings nicht zur Ausschwemmung gelangten. Es sind jedoch Agr. mit lymphatischer Reaktion wiederholt beschrieben worden (Bentz, Schultz). Rohr hat, wenn auch selten, dann aber immer bei Agr. mit lymphatischer Reaktion, richtige Lymphknoten im Knochenmark gefunden. Da bei Pat. mit Agr. häufig eine gewisse Hyperplasie des lymphatischen Systems gefunden wird, glaubt er an die Möglichkeit eines dispositionellen Momentes. Klima deutete diese Überwucherung des K. M. mit lymphatischen Elementen im Sinne einer echten Leukämie, auch wenn das klinische Bild nur eine Agr. und nichts „Leukämisches" bietet. Willi hat ähnliche Ansichten.

Mit diesem Pat. ist die Reihe der Beobachtungen abgeschlossen, die uns mit einfachen Leukopenien beginnend, in fließendem Übergang über die Agr. zur Panm. geführt hat. Im zweiten Teil soll ein ähnliches Verhalten der leukocytotischen Bilder aufgezeigt werden. Wir wollen darin über Beobachtungen berichten, die bei den verschiedensten Erkrankungen in typischer oder atypischer Weise den „Pendelausschlag" nach der Plusseite zeigen.

II.

Wir beginnen mit lymphocytären Reaktionen. In mäßigem Ausmaße sind derartige Bilder so hinreichend bekannt, daß wir auf nähere Beschreibungen verzichten dürfen; wir beschränken

uns daher auf extreme Werte und bringen den nächsten Pat. vor allem der Besonderheit halber.

Pat. 22: Heinz Kn. Vater leidet an asthmaähnlichen Beschwerden, Bruder an einem Ekzem. Das Kind hat bisher einmal eine Mandel- und Nierenentzündung durchgemacht. 2 Tage vor der Aufnahme erkrankte der Junge mit Fieber, Halsschmerzen und einem Ausschlag im Gesicht und wurde daher wegen Scharlach- und Diphtherieverdacht eingewiesen. Befund: Gut entwickelter, 5 j. Junge, im Gesicht fleckförmige, konfluierende Rötung; Körper frei von Ausschlag, im Rachen mäßige Rötung auf beiden Tonsillen schmierige, dicke Beläge, starker Foextor ex ore; aus der Nase fließt zähes, eitriges Sekret. Am Hals beiderseits kleine Lymphdrüsenschwellungen, Milzpol gerade zu tasten, sonst somatisch kein Befund. Temp. 39,6° rektal, Puls 140. Blutbild: Erythr. 5 200 000, Leuk. 10 400, Stab. 1%, Segm. 38%, Bas. 1%, 52% Lymph., 3% Mono., 5% Übg. Diagnose: Rachen- und Nasendiphtherie, fragliches toxisches Exanthem. Verlauf: Das Kind bekommt im Verlauf von 3 Tagen 50 000 E Di-Serum und hohe Calciumgaben. 2. Tag: An beiden Unterarmen tritt ein grobfleckiges, blaßrotes, papulöses Exanthem auf, Gesicht abgeblaßt. 5. Tag: Die Beläge sind zurückgegangen, die Temperatur abgefallen. Das Exanthem der Unterarme sieht jetzt ausgesprochen scarlatiform aus; kein Hautjucken. 8. Tag: erneuter Temperaturanstieg auf 39,8°, das Gesicht ist gedunsen, auf den Wangen bestehen hochrote, erhabene, zusammenhängende Flecke, an beiden Oberschenkeln ca. 10 cm langer, feuerroter, urticarieller Streifen, an beiden Unterarmen kleinfleckiges, blaßrotes konfluierendes Exanthem mit stecknadelkopfgroßen Pusteln. Blutbild: Leuk. 14 500, 31% Segm., 1% Eos., 56% Lymph., 7% Mono., 5% Übg., auf 100 Leuk. 35% Gumprechtsche Schatten.

Über den weiteren Verlauf ist zu berichten, daß das Exanthem erst kurz vor der Entlassung, die am 102. Tag erfolgte, vollkommen abklingt. Es trat auch eine teilweise kleinlamellöse Schuppung auf. Auslöschphänomen war negativ. Im Blutbild schwanken die Leukocytenzahlen zwischen 12—15 000 bei ähnlichem Differentialbild. Am 37. Tag: 12 600 Leuk., 9% Stab., 29% Segm., 2% Eos., 53% Lymph., 6% Mono., 1% Türk., am 79. Tag: 12 000 Leuk., 3% Stab., 48% Segm., 8% Eos., 36% Lymph., 3% Mono., 2% Übg. — Das Kind kann schließlich vollkommen geheilt entlassen werden.

Bei einer sicheren Diphtherie mit einem — wohl toxischen — Exanthem können wir eine absolute Lymphocytose beobachten; erwähnenswert ist, daß der Junge aus einer zu allergischen Reaktionen neigenden Familie stammt, wie ja auch die erhebliche Eosinophilie bei dem Pat. auf eine solche Bereitschaft hinweist, ohne daß wir jedoch eine Allergie nachweisen konnten.

Pat. 23: Johanna B. Die Frau soll immer gesund gewesen sein und hat bis vor 3 Wochen noch leichte Arbeit verrichtet; dann traten plötzlich Atemnot, Erbrechen und Schmerzen im rechten Oberbauch auf; die Pat. verfiel sichtlich und kommt daher auf unsere Abteilung. Befund: 91 j. Frau, macht einen stark kachektischen Eindruck. Im rechten Oberbauch glaubt man in der Tiefe einen kleinen, harten Tumor zu fühlen. Blutbild: Hgb. 85%, Erythr. 4 320 000, F. J. 0,98, Leuk. 91 800, 48% Segm., 51% Lymph., 1% Mono. Diagnose: Verdacht aus Neoplasma im Oberbauch; lymphatische Leukämie: Verlauf: Die Pat. erbricht fast täglich eine fäkulant aussehende Flüssigkeit; ein erneutes Blutbild zeigt nach einigen Tagen

die gleichen hohen Leukocytenwerte. Das St. P. ergibt außer einer Vermehrung der myeloischen Elemente keinen pathologischen Befund, insbesondere keine Vermehrung der Lymphocyten. Exitus letalis. Obduktion: einschmelzende Bronchopneumonie beider Lungen. Ulcerös nekrotisierende Cholecystitis, haemorrhagisch-nekrotisierende Enteritis; kein Anhalt für Leukämie.

Pat. 24: Anna B. Die Kranke ist bis auf eine doppelseitige Mittelohrentzündung nie ernstlich krank gewesen. Am 14. II. 1937 erlitt die Pat. einen plötzlichen körperlichen Zusammenbruch. Sie bekam hohes Fieber, Atemnot und Herzstechen. Eine Krankenhausaufnahme lehnte die Frau zunächst ab. Erst am 18. III. 1937 wurde sie dann, da keinerlei Besserung eintrat, auf unsere Abteilung aufgenommen. Befund: Die 70 j. Frau befindet sich in einem elenden Allgemeinzustand; die Frau ist stark dyspnoisch. Über dem rechten Unterlappen massive Dämpfung mit abgeschwächtem Atemgeräusch. Absolute Arhythmie. Die sofort vorgenommene Pleurapunktion bestätigt den Verdacht eines Pleuraempyems. Blutbild: Hgb. 60%, Erythr. 4 150 000, F. J. 0,72, Leuk. 50 500 bei 9% Segm., 90% Lymph., 1% Übg. Diagnose: rechtsseitiges Pleuraempyem mit auffallender lymphatischer Reaktion. Von dem Verlauf ist zu berichten, daß sich die Frau auf die entsprechende Herztherapie sowie regelmäßige Pleuraspülungen recht gut erholte. Die wiederholte Blutbildkontrolle ergab auch weiterhin sehr hohe Leukocytenwerte: Leuk. 41 600, davon 34% Segm., 1% Eos., 63% Lymph., 2% Übg., reichlich Gumprechtsche Schatten. — Kurz vor der Entlassung, die auf eigenen Wunsch erfolgte, fanden sich 48 400 Leuk. bei 22% Segm., 1% Bas., 75% Lymph., 1% Mono., 1% Übg., reichlich Gumprechtschen Schatten.

Pat. 25: Anneliese B. Die Anamnese ergibt keine Besonderheiten. 3 Wochen vor der Aufnahme erkrankte das Kind zusammen mit seinem Geschwistern an Keuchhusten. Beide Kinder werden daher bei uns eingeliefert. Befund: Das 3 j. Kind befindet sich in gutem Ernährungs- und Kräftezustand. Conjunktivitis; über den Lungen vereinzelt mitteblasige, feuchte Rasselgeräusche. Typische Pertussisanfälle von großer Heftigkeit. Die Zahl schwankt zwischen 8 bis 10 pro die. Temp. 38° rektal, Puls 120. Blutbild: Hgb. 77%, Erythr. 4 000 000, F. J. 0, 96, Leuk. 84 900, davon 13% Stab., 3% Eos., 84% Lymph., 1% Übg. Diagnose: Pertussis mit starker lymphatischer Reaktion. Verlauf: Es wird trotz der bereits seit Wochen bestehenden Erkrankung eine Petein-Behandung durchgeführt, die jedoch nur zu einer Linderung und Einschränkung der Anfälle führt. Bis auf das Blutbild sind Besonderheiten aus dem Verlauf nicht zu berichten. Hervorzuheben ist, daß bei dem Kinde, daß sich außerhalb der Anfälle in typischer Weise völlig wohl fühlt, nie irgendwelche Drüsenschwellungen beobachtet werden konnten. 6. Tag: Leuk. absol. 81 800, 1% Stab., 7% Segm., 2% Eos., 89% Lymph. (72 802), 1% Übg., 12% Gumpr. Schatten. 11. Tag: Leuk. 76 900, davon 2% Stab., 2% Segm., 1% Eos., 95% Lymph., 20% Gumprechtsche Schatten. 18. Tag: Leuk. 57 400 bei 9% Stab., 3% Eos., 2% unreifen Lymph., 84% Lymph., 2% Übg., 10% Gumprechtschen Schatten. 24. Tag: Leuk. 32 000, 2% Stab., 20% Segm. 2% Eos., 71% Lymph., 2% Mono., 3% Übg., 38% Gumprechtsche Schatten. — An diesem Tage wurde das Kind aus dem Krankenhaus genommen, sodaß eine weitere Kontrolle nicht mehr möglich war. Erwähnt soll noch werden, daß das ebenfalls an Pertussis erkrankte 2 j. Geschwister (Mädchen) keinerlei Besonderheiten im Blutbild aufwies.

Die 3 oben beschriebenen Kranken weisen nun solch extreme lymphocytäre Reaktionen auf, wie sie nur wenig beschrieben

sind. Rein blutbildmäßig ist bei dem Kinde A. B. ebenso wie bei der Frau J. B. eine Unterscheidung von einer echten Leukaemie kaum möglich. Starke lymphatische Reaktionen nach Pertussis sind bekannt, jedoch ist unseres Wissens eine derartige Reaktion noch nicht beschrieben. Im Gegensatz zu der Beobachtung, daß bei alten kachektischen Leuten der Organismus häufig nicht mehr in der Lage ist, auf einen Infekt hin eine entsprechende Leukocytose aufzubringen, können wir hier das Gegenteil beobachten. Auf diese leukaemoiden Reaktionen sowohl des myeloischen wie lymphatischen Gewebes bei Greisen weist L. Aschoff hin, der zu der Feststellung kommt, daß das Mark im Greisenalter geradezu eine Verjüngung durchmacht.

Im weiteren nun zu unseren Beobachtungen von myeloischen Reaktionen.

Pat. 26: August M.*) Anamnese: Der Mann gibt an, bis 1934 immer gesund gewesen zu sein, jedoch soll er als Kind immer gekränkelt haben. Im letzten Jahre traten vermehrt Schmerzen im linken Hüftgelenk und im „Kreuz" auf, die er auf Rheumatismus zurückführt. In der letzten Zeit trat starke Appetitlosigkeit und starke Gewichtsabnahme auf; daher komm er ins Krankenhaus. Befund: 59 j. Mann in reduziertem Allgemeinzustand; er bemüht sich, die Wirbelsäule beim Gehen steif zu halten; kein Klopf- und Stauchungsschmerz. Kleine, harte, nicht druckempfindliche Prostata; sonst somatisch o. B. Temp. 37,6° rektal. Senkung (Linzenmeier) 28 Min. Blutbild: Hgb. 85%, Erythr. 4 540 000, Leuk. 4 700, 5% Stab., 61% Segm., 4% Eos., 21% Lymph., 7% Mono., 2% Übg. — Die Röntgenkontrolle der Wirbelsäule ergibt schwerste Veränderungen der Lendenwirbelsäule im Sinne der Arthrosis deformans, wobei Torquierung der Wirbelkörper bei Lumbalisation des 1. Sakralwirbels auffällt. Verlauf: Die beschleunigte Senkung und der reduzierte Allgemeinzustand sowie die Anorexie und fortlaufende Gewichtsabnahme lassen den Verdacht auf ein Neoplasma des Magens entstehen. Es kann jedoch ein Tumor des Magendarmtraktes nicht gefunden werden. Der hinzugezogene Chrirurg schlägt Probelaparatomie vor. Es finden sich ausgedehnte Verwachsungen zwischen Leber, Magen, Pankreas und Quercolon, jedoch kein Anhalt für Tumor. — Am 11. V. 1935 wurde der Mann zu uns zurückverlegt; es fiel vor allem die Veränderung des Blutbildes auf; neben einer zunehmenden Anaemie fanden sich bei starker Linksverschiebung sogar 6 bis 8% Myelocyten und unter 100 Leuk. 1 Normoblast. — Der Mann bekommt eine Bluttransfusion, ohne daß ein wesentlicher Anstieg des Hgb. erreicht wird. Blutbild: Hgb. 50%, Erythr. 2 540 000, F. J. 0,98, Leuk. 7 800, 3% Myeo., 2% Metam., 9% Stab., 58% Segm., 2% Eos., 22% Lymph., 2% Übg.; rotes Blutbild wie vor. Die St. P. ergibt ein hochaktives Mark. — Auf Grund dieser Blutbilder, die an eine aleukaemische, myeloische Leukaemie erinnern und der unreifen roten Blutkörperchen wird an eine Knochenmarkskarzinose gedacht bei nicht festgestelltem Primärtumor.

Aus dem weiteren Verlauf ist mitzuteilen, daß der Mann zunehmend verfiel; außer den schon oben erwähnten Veränderungen der Wirbelsäule konnten jedoch krankhafte Befunde an dem Knochensystem nicht gefunden werden. Am 6 3. Tage zeigte das Blutbild 30% Hgb., 16 300 Leuk., 2% Metam., 11% Stab., 49% Segm., 2% Eos., 27% Lymph., 4%

*) Vgl. Steinbrinck, Kin. Abend, Schles. Ges. f. vaterl. Cultur, 1935.

Mono. 5% Übg.; unter 100 Leuk. 4 Normoblasten, reichlich basophil getüpfelte Erythrocyten. Auffälligerweise bleibt die Bence-Jones-Reaktion immer negativ. Am 85. Tage erfolgt der Exitus letalis. Obduktion: Kleines, nicht tastbares Prostata-Carcinom mit Metastasen der Wirbelsäule.

Wir haben hier das Bild einer myeloischen Reaktion bei einer Carcinose der Wirbelkörper vor uns. Solche Reaktionen sind mehrfach beschrieben worden, u. a. berichtet Kugelmeier über 2 Fälle, bei denen die leukaemische Reaktion mit Lymph-, Milz- und Leberschwellung einhergeht und so fast das Bild einer echten Leukaemie macht. Er führt übrigens die Reaktion auf eine Toxinwirkung auf das Knochenmark zurück.

Hohe Leukocytenwerte mit myeloischer Reaktion bringt unsere nächste Beobachtung.

Pat. 27: Horst G. Mit 3 Jahren eine schwere Lungenentzündung durchgemacht, sonst keine wesentliche Erkrankung. 4 Tage vor der Aufnahme schlagartig mit Halsschmerzen, Fieber, Erbrechen erkrankt. Der hinzugezogene Arzt stellt eine Lungenentzündung fest und wies den Jungen ein. Befund: 6 j. Junge in schlechtem Allgemeinzustand, hochgradige Dyspnoe. Das Kind ist benommen. Gebiß defekt, fast nur Wurzelstümpfe, Zunge und Gaumen mit Soorrasen bedeckt, Tonsillen zerklüftet; über beiden Unterlappen Schallverkürzung und verschärftes bis bronchiales Atmen. Temp. 39,8°, Puls 124. Bilirubin im Serum: 1,7 mg%. Blutbild: 65% Hgb., Erythr. 4 160 000, Leuk. 12 800, davon 7% Myelo., 12% Metam., 29% Stab., 24% Segm., 25% Lymph., 1% Mono., 1% Übg., 1% Pasma., Leuk. stark toxisch granuliert; Spur Anisocytose und Anisochromie. Diagnose: Bronchopneumonie beider Unterlappen. Verlauf: Von dem weiteren Krankheitsgeschehen ist nur mitzuteilen, daß es unter entsprechender Kreislauf- und Hydrotherapie gelang, den Jungen über den anfänglich moribunden Zustand hinwegzubringen; es schloß sich zwar nach Abklingen der akuten Erscheinungen noch ein rechtsseitiges Pleuraempyem an, jedoch konnte das Kind am 100. Tage als geheilt entlassen werden, Auffällig die starke leukocytäre Reaktion im Blutbild: es fanden sich am 5. Tage, also schon vor der Entwicklung des Empyems, 29 900 Leuk., davon 4% Metam., 18% Stab., 54% Segm., 1% Eos., 16% Lymph., 3% Mono., 1% Übg., 2% Plasma; am 7. Tag der außerordentlich hohe Wert von 62 000 Leuk.; am 8. Tag 46 400 Leuk. bei 3% Myelo., 4% Metam., 8% Stab., 55% Segm., 27% Lymph., 1% Mono., 1% Übg., 1% Plasma; am 11. Tag wurden noch 37 700 Leuk., am 14. Tag 17 200 bei fast gleichem Differentialbild gefunden. Am 34. Tag traten erstmalig Erscheinungen von Seiten des bereits erwähnten Empyems auf; es fanden sich jedoch nur noch 10 400 Leuk. — Nach Abklingen dieses Krankheitsprozesses wurden dann am 50. Tag nochmals 23 600 Leuk. gezählt, davon 3% Stab., 39% Segm., 50% Lymph., 2% Mono., 6% Übg. — Am Entlassungstag (100.) fanden sich 80% Hgb., 4 580 000 Erythr., 0,88 F. J., 11 400 Leuk. bei 2% Stab., 45% Segm., 4% Eos., 41% Lymph., 1% Mono., 7% Übg.

Im Gegensatz zu den Beobachtungen von stärkster lymphatischer Reaktion bei den Pat. 24 bis 26 tritt hier bei einer Pneumonie eine Leukocytose stärksten Grades mit myeloischer Reaktion auf. Während lymphatische Reaktionen solchen Ausmaßes häufiger beobachtet werden, finden sich derartige „Hyperleukosen" doch relativ selten. Wir erwähnten schon B. Ercklentz;

auch Seiler hat über stärkste Leukocytosen berichtet. In absoluten Zahlen finden sich bei diesem Kinde fast 2 000 Myelocyten, also eine sicherlich außerordentlich hohe Zahl.

Die beiden nächsten Pat. sind bereits von Steinbrinck auf einem klinischen Abend vorgestellt worden.*)

Pat. 28: Franz N. Familienanamnese: o. B. Bis auf 2 Lungenentzündungen ist der Pat. bis 1936 immer gesund gewesen. August 1936 wurde er wegen „Magenkoliken" in ein hiesiges Krankenhaus aufgenommen. Dort erlitt er auf dem Klosett einen mäßigen Blutsturz. Damals wurde die Diagnose: Cirrhosis hepatis, wahrscheinlich nach Alkoholabusus gestellt. Der Pat. wurde erheblich gebessert entlassen. Juni 1937 erfolgte wegen schwerster linksseitiger Oberbauchkoliken Aufnahme auf unsere Chirurgische Abteilung, von der Pat. dann zu uns verlegt wurde. Befund: Der 48 j. Mann weist neben einer Verbreiterung des Herzens einen starken Ascites auf. Auf den Bauchdecken starke Venenzeichnung, die Leber ist um einhandbreit vergrößtert, die Milz steht als derber Tumor in Nabelhöhe. Deutliches Caput Medusae der Bauchdecken. Blutbild: 65% Hgb. Erythr. 3 910 000, Leuk. 1 400, davon 12% Stab., 52% Segm., 12% Eos., 22% Lymph., 2% Übg. Diagnose: Nach dem klinischen Bid handelt es sich um einen Bantischen Symptomenkomplex mit Oesophagusvarizen und starker Leukopenie. Verlauf: Beherrscht wird das Krankheitsbild von den immer wieder auftretenden schwersten linksseitigen Oberbauchkoliken, die nur durch Morphium gelindert werden. Da Affektionen an Darm, Niere, Pankreas ausgeschaltet werden können, wird an rezidivierende Thrombosen der Milz gedacht. Eine parasitäre Erkrankung, die die Eosinophilie erklären würde, kann gleichfalls ausgeschlossen werden. Im weiteren Verlauf erreichen die Leukocytenwerte ihren Tiefstand am 21. Tag: Leuk. 1 100, 5% Stab., 58% Segm., 6% Eos., 24% Lymph., 1% Mono., 6% Übg., 32. Tag: Es wird eine Milz- und Sternalpunktion vorgnommen. Im Milzpunktat fast nur reines But, sehr wenig Zellen, vereinzelt große, monocytäre Zellen (Pulpazellen?). Das St. P. ist fast zellos. 44. Tag: Der Mann erbricht plötzlich fast 2½ l einer sanguinolenten Flüssigkeit. Es handet sich wohl um eine Oesophagusvarizenblutung, die auf entsprechende Behandlung zum Stehen kommt. Auffallend ist der Anstieg der Leukocytenwerte am nächsten Tage: Hgb. 48%, Erythr. 2 940 000, Leuk. 4 700 bei 5% Stab., 70% Segm., 3% Eos., 1% Bas., 17% Lymph., 3% Mono., 1% Übg. — 54. Tag: Da der Mann die vorgeschlagene Milzexstirpation ablehnt und andere therapeutische Möglichkeiten nicht bestehen, wird er auf igenen Wunsch entlassen. Die Leukocytenwerte sind wieder auf 1 400 abgesunken bei fast unverändertem Differentialbild.

Wiederaufnahme am 5. I. 1938 in außerordentlich schlechtem Allgemeinzustand. In der Zwischenzeit ist es dem Mann recht gut gegangen, bis am Aufnahmetage plötzlich ein erneuter Blutsturz auftrat. Befund: Der Mann ist schwerst kollabiert, über und über mit Blut besudelt; dabei hochgradiger Ascites, daher Hepar und Lien nicht sicher zu palpieren. Blutbild: 20% Hgb., Leuk. 24 600, 9% Myeloblasten mit Auerstäbchen, 2% Myelo., 12% Metam., 27% Stab., 45% Segm., 4% Lymph., 1% Plasma., Erythr.: deutlich Aniso- reichlich Makro- und Mikrocytose, deutlich Oligochromasie, Thromb. stark vermindert, z. T. Makrothromb. Verlauf: In der Nacht erneuter massiger Butsturz von ca. ¾ l. Blutbild am nächsten Morgen: 25% Hgb., Erythr. 1 760 000, F. J. 0,71, Leuk. 52 500, 6% Myelobl., 0,5% Myelo., 8% Metam., 33,5% Stab., 47,5%

*) Vgl. Steinbrinck, Klin. Abend, Schles. Ges. f. vaterl. Cultur, Breslau, 1938.

Segm., 0,5% Bas., 3,5% Lymph., 1,5% Plasma. Exitus. Diagnose: Milzvenenthrombose mit nachfolgender Myeloblastenleukämie, Oesophagusvarizen, Lebercirrhose. Obduktion: Laenneksche atrophische Lebercirrhose, mäßig erweiterte Oesophagus- und Magenschleimhautvenen mit mehreren feinen Arrosionen. 4 l Ascites. Milzhyperplasie, Milzvenenthrombose, Pfortaderthrombose. Anaemie aller Organe. In der Milz keine extramedulläre Myelopoese, im Knochenmark deutliche Reizzeichen mit ausgesprochener Linksverschiebung und Reizzeichen des roten Marks (Dr. Wienbeck).

Es liegt hier der nicht zu häufig beschriebene Fall einer klinisch diagnostizierten und postmortal bestätigten Milzvenenthrombose vor. Besonders beachtenswert erscheint aber die Reaktion des Blutstatus. Anfänglich besteht das „klassische Bild" des Banti'schen Symptomenkomplexes mit einer erheblichen Leukopenie. Dann erfolgte der plötzliche Umschlag: es entwickelte sich das Bild der Myeloblastenleukämie. Solche Umschläge von leukopenischen in leukocytotische Bilder sind oft beschrieben worden. Gutzeit, Borchhard, Schäfer und auch wir konnten darüber berichten. Über die myeloische Metaplasie bei Milzvenenthrombose hat besonders Teichmann berichtet. Wir werden im Anschluß an unsere nächste Beobachtung noch näher darauf eingehen. Auch bei diesen Pat. fällt die Diskrepanz zwischen dem fast zellosen St. P.-Befund und den nachfolgenden peripheren Blutbildern auf. Obwohl das St. P. kaum eine Regeneraitonsfähigkeit des K. M. zeigt, finden wir schon wenige Tage darauf einen deutlichen Anstieg der Leukocyten im Anschluß an eine massive Blutung. Noch verwunderlicher erscheint danach die leukaemische Reaktion, die einige Monate später beobachtet werden konnte. Das scheinbar schwer geschädigte Mark hat sich in kurzer Zeit erholt und eine erhebliche Ausschüttung von myeloischen Elementen zustande gebracht. Wir glauben, daß auch hier — wie schon bei den Pat. 14, 15, 17 — noch regenerationsfähige Herde vorhanden sein müssen, die im St. P. entgangen sind. Diese Beobachtungen unterstützen die Auffassung, daß eine Zurückhaltung in der diagnostischen Verwertbarkeit von Sternalpunktaten durchaus am Platze ist, eine Ansicht, die auch von Domarus, Bennet u. a. ausgesprochen wird. — Die anfänglich beobachtete, teilweise recht erhebliche Eosinophilie dürfte, da andere Ursachen dafür nicht zu finden waren, am ehesten auf eine Milzunterfunktion zurückzuführen sein.

Fall 29: Karl N. Familienanamnese: o. B. Der Mann, der sonst immer gesund war, erkrankte 1931 erstmalig an Gelenkbeschwerden beider Hände. 1933 bekam er eine linksseitige Rippenfellentzündung; seit dieser Zeit fühlt er sich dauernd matt. 1934 kam er erstmalig bei uns wegen arthritischer Beschwerden der Wirbelsäule zur Aufnahme und verließ nach kurzer Zeit wieder das Krankenhaus. Blutbild damals o. B. 1935 erneute

Aufnahme wegen doppelseitiger Lungenentzündung mit anschließendem Pleuraempyem. Damals wurde eine erhebliche Leukocytose, die zwischen 30—40 000 Leuk. schwankte, festgestellt. Differentialblutbild: 4% Myelo., 1% Metam., 2% Stab., 83% Segm., 6% Lymph., 4% Mono. An die Lungenaffektion schloß sich noch eine doppelseitige Thrombophlebitis an; der Mann wurde dann auf eigenen Wunsch am 133. Tage entlassen. Blutbild o. B.

1936 wird er mit den Zeichen eines klassischen Myocardinfarktes eingewesen. Weiterhin fällt eine starke Venenzeichnung am Leib auf. Blutbild: 26 400 Leuk. bei 3% Stab., 61% Segm., 27% Lymph., 2% Mono., 7% Übg. — Am 9. Tage wird ein Milztumor palpabel. Es wird an eine Pfortader- bzw. Milzvenenthrombose gedacht, zumal das Caput Medusae ständig zunimmt. Der Pat., der immer recht schwierig war, verläßt schon am 36. Tag das Krankenhaus. Blutbid: Leuk. 23 000, 1% Metam., 7% Stab., 69% eSgm., 8% Lymph., 10 Mono., 5% Übg.

April 1937 wird Pat. dann von einem Arzt wegen Leukaemieverdachtes eingewiesen, da sich 32 800 Luekocyten mit vereinzelten Myelocyten fanden. Der Mann ist in schlechtem Allgemeinzustand. Ausgeprägtes Caput Medusae mit prall gefüllten Venen der Bauchdecken, die Milz bis fast in Beckenkammhöhe reichend; sie ist hart und wenig druckempfindlich; Leber deutlich palpabel. Blutbild: 63% Hgb., 3 310 000 Erythr., 0,95 F. J., 33 300 Leuk., 1% Myelo., 6% Metam., 5% Stab., 62% Segm., 15% Lymph., 4% Mono., 7% Übg.; bei Durchsicht finden sich weiter 1 Promyelocyt sowie mononucleäre Zellen mit verändert lappigen Kernen, Spur toxische Granulation, 1 Plasmazelle, 1 Erythroblast, deutliche Anisocytose, Spur Polychromasie, Spur Aniso-Thromb. — St. P. ergibt erhöhte Myelo- und Erythropoese, jedoch keinen Anhalt für Leukaemie. Diagnose: myeloische Reaktion bei Pfortaderthrombose. Verlauf: 5. Tag: Eine Milzpunktion ergibt reichlich Lymphocyten und kleine lymphocytäre Zellen (Reticulumzellen) und unter den myeloischen Elementen finden sich reichlich Metam., Promyelo., wenig Segm., außerdem vereinzelt Normo- und Erythroblasten. Blutbild: Leuk. 26 300, davon 2% Myelo., 4% Metam., 4% Stab., 60% Segm., 15% Lymph., 3% Mono., 12% Übg.; Leuk. stark hypersegmentiert, Spur toxisch granuliert. Im weiteren Verlauf erhält der Pat. eine Milzbestrahlung, die gut vertragen wird, jedoch das Blutbild nicht beeinflußt. Die Leukocytenwerte halten sich auf gleicher Höhe bei fast gleichem Differentialbild. Obwohl der Mann einen sehr geschwächten Eindruck macht, fühlt er sich angeblich beschwerdefrei und verlangt die Entlassung. Blutbild: Hgb. 60%, Erythr. 3 020 000, F. J. 1,0, Leuk. 21 200, 1% Promyelo., 4% Myelo., 3% Metam., 5% Stab., 65% Segm., 5% Lymph., 2% Mono., 10% Übg., 5% unreife Lymph., 1 Normoblast, ganz vereinzelt basophil Punktierte; Vitalgranulierte 1,22%. Entlassung am 15. V. 1937.

Am 19. VI. 1937 kommt der Mann, der sich sehr elend fühlt, erneut zur Aufnahme. Befund: Der Allgemeinzustand ist gegen früher wesentlich verschlechtert. In den Axillar-, Inguinal- und Supraclaviculargegenden bestehen multiple, kleine und ziemlich derbe Drüsenschwellungen. Der Milztumor steht unverändert 2 Querfinger über dem Beckenrand; über beiden Unterlappen massenhaft mittelblasige und feinblasige klingende Rasselgeräusche. Blutbild: Hgb. 62%, Erythr. 2 520 000, F. J. 0,88, Leuk. 34 500, 10% Myeloblasten, 5% Myelo., 5% Metam., 5% Stab., 65% Segm., 8% Lymph., 3% Übg., Leuk. meist hypersegmentiert; deutliche Anisocytose, mehrfach Mikro- und Makrocyten; Vitalgranulierte 0,75%. Diagnose: Myeloblastenleukaemie, drohende hypostatische Pneumonie; Kreislaufschwäche. Verlauf: Es kommt zur hypostatischen Pneumonie. Am 6. Tag wird eine Inguinaldrüse punktiert; es finden sich typische Myeloblasten wie im peripheren Blut. Blutbild am gleichen Tage: Hgb. 55%, Leuk. 54 700, davon 16% Myeloblasten, 5% Myelo., 3% Metam., 4% Stab.,

60% Segm., 1% Eos., 5% Lymph. 1% Mono., 5% Übg. 9. Tag: Exitus letalis. Diagnose: Myeloblastenleukaemie. Obduktion: Prof. Staemmler). Ausgedehnte Pleuraverschwartungen beiderseits, Carnification beider Lungen, Bronchiektasenbildung, Vergrößerung sämtlicher Lymphdrüsen, Milztumor 1175 g, hochgradige Stauungsleber mit Verfettung 2335 g. Völlige Verödung des Herzbeutels, massive Herzschwielenbildung im Bereiche des rechten Ventrikels; hochgradige Enge der Kranzgefäße mit Intimaveränderungen. Hydronephrose mit starker Erweiterung des Ureters rechts, bedingt durch derbes Granulationsgewebe am Eingang des Ureters in die Blase. Hochgradige Anaemie und Kachexie. Abgelaufene Phlebitis der rechten Vena iliaca mit deutlicher Einengung der Gefäßlichtung. Milz: (mikroskopisch): Gesichtsfeld übersät von kleinen, rundkernigen Zellen lymphocytenähnlichen Typs, darunter mäßig viel Granulocyten reiferer Art. Vereinzelt Erythroblasten, vereinzelt Promyelocyten mit auffallender Azurgranulierung. Sternum: ziemlich zellreich, Protoplasma zumeist zerstört; man erkennt jedoch an den Kernen Neutrophile aller Stadien; vereinzelt Erythroblasten. Viel nackte, runde Kerne ohne typischen Bau. Im ganzen gesehen ungewöhnlich starke Zelldurchsetzung. Wirbelsäule: Ungeheuer viel Zellen entsprechend dem Sternum. Femur: Auch hier ein ähnlicher Befund. Leber: ausgedehnte leukämische Infiltrate myeloischer Art, vornehmlich in den Glissonschen Scheiden, spärlich zwischen den Leberzellen. Stauung in den zentralen Leberteilen. Nieren: frei. Lunge: dichte leukämische Infiltrate in den gröberen und feineren Septem. Diagnose: histologisch ausgedehnte myeloische Hyperplasie mit extramedullärer Myelopoese. Das Bild entspricht nicht dem der gewöhnlichen myeloischen Leukaemie (Dr. Wienbeck).

Da wir das Krankheitsgeschehen bei diesem Mann über Jahre verfolgen konnten, erscheint es uns besonders bemerkenswert und aufschlußreich. Wie uns die Anamnese aufzeigt, spielt auch bei diesem Pat. der „Rheumatismus" — also der chronische Infekt — eine erhebliche Rolle. Wegen einer solchen rheumatischen Erkrankung kommt er auch erstmalig zur Aufnahme, ohne jedoch haematologisch einen besonderen Befund zu bieten. Im Anschluß an ein Pleuraempyem tritt dann erstmalig eine Leukocytose mit myeloischer Reaktion auf, die zwar abklingt. jedoch erscheinen auch bei einem nachfolgenden Infekt wieder ähnlich hohe Werte. Im Krankheitsgeschehen häuft sich dann Infekt auf Infekt; es tritt schließlich auch hier das Bild der Milzvenen- bzw. Pfortaderthrombose auf. Fand sich aber unter diesem Bilde bei dem Pat. Na. zunächst das Bild der extremen Leukopenie, so sehen wir hier sowohl das weiße und rote Mark in einem dauernden Reizzustand. Immer mehr nähert sich das Bild dem der Leukaemie; schließlich findet sich neben dem Blutbild einer Myeloblastenleukaemie auch klinisch das entsprechende Zustandsbild mit Milz- und Drüsenschwellungen. Fand sich nun bei Na. im Obduktionsbefund bei fast gleichen klinischen Erscheinungen im Mark nur ein erhöhter Reizzustand im Sinne hochgradigster leukaemoider Reaktion, so konnte hier auch pathologisch-anatomisch praktisch eine Leukaemie nicht ausgeschlossen werden. Im Gegenteil, Leber und Lunge waren dicht

durchsetzt mit leukaemischen Infiltraten; erst die histologischen K. M.-Schnitte ergaben das Bild einer atypischen Leukaemie. Ähnlich wie die Beobachtungen bei G. Teichmann können also auch wir bei splenomegalen Zuständen leukaemische Bilder beobachten. Diese beiden Beobachtungen sowie die Veröffentlichungen von Teichmann und auch anderen Autoren legen es nahe, einen Zusammenhang zwischen der Splenomegalie und der nachfolgenden Leukaemie zu suchen. Wir möchten annehmen, daß sie auch hier als „chronischer Infekt" das auslösende Moment gewesen ist. Obwohl die Splenomegalie im allgemeinen mit einer Leukopenie einhergeht, glauben wir doch an dem Zusammenhang nicht zweifeln zu können. Wir wissen ja, daß es atypische Reaktionen des blutbildenden Gewebes auf den gleichen Reiz in großer Zahl gibt. Die Beobachtung von Weitz soll hier Erwähnung finden. Im übrigen faßt Sternberg (zit. nach Vonkennel) die Myeloblastenleukaemie als Reaktion der haematopoetischen Organe auf einen Infekt auf. Kreß setzte die Leukaemie und die Leukocytosen bei Infektionskrankheiten in Vergleich und fand, daß bei extremen Leukosen je nach Bedarf Leber, Milz und die sonst fetthaltigen Röhrenknochen zur Myelopoese herangezogen werden, sodaß ein ähnliches Verhalten wie bei der „echten" Leukaemie zu beobachten ist. Diese Analogie geht soweit, daß Kreß annimmt, daß für das Gewebsbild der Leukaemie die Annahme einer reaktiv entstandenen Neubildung näher liegt als die einer „primären" Hyperplasie. Diese Annahme liegt umso näher, wenn man auf die Arbeiten eingeht, die Leukaemien bzw. leukaemieartige Bilder experimentell erzeugten. Bürger nud Uiker, Eisler, Storti konnten darüber berichten. R. Adelheim beobachtete eine Myeloblastenleukaemie nach Impfmalaria. Wir möchten daher annehmen, daß hier der chronische Infekt zu einem dauernden Reizzustand des K. M. geführt hat, sodaß es zu ungehemmter Myelopoese und schließlich zur Leukaemie kam. Inwieweit die Lokalisation der Thrombosen dabei eine Rolle spielt, oder ob nur die „Thrombose" schlechthin als der chronische Infekt zur Auslösung derartiger Bilder führte, wird sich bei der geringen Zahl der Beobachtungen nicht entscheiden lassen. Auffällig bleibt der Zusammenhang von thrombophlebitischer Splenomegalie und Leukaemie.

Dieser Pat. bildet den Abschluß der Reihe. Wir glauben gezeigt zu haben, daß auch von der einfachen Leukocytose bis zur leukaemoiden Reaktion fließende Übergänge zu beobachten sind; den Abschluß sollen nun zwei Beobachtungen bilden, die engste Zusammenhänge zwischen Leukopenie und Leukaemie aufdecken.

II a.

Die beiden nächsten Pat. sind vom Verf. anläßlich eines klinischen Abends kurz besprochen worden.*)

Pat. 30: Ma. Pe. Anamnese: Die Frau ist nach ihren Angaben immer gesund gewesen. 8 Tage vor der Aufnahme traten plötzlich bei der Arbeit Schmerzen im rechten Oberbauch auf, dazu kamen starke Kopfschmerzen. Nähere Angaben sind von der debilen Pat. nicht zu erhalten. Der Arzt stellte draußen eine hochgradige Anaemie fest und wies die Frau wegen Verdachtes auf Perniciosa bei uns ein. Befund: Demente, asthenische, mittelgroße Frau, 25 Jahre alt, in schlechtem Allgemeinzustand, hochgradig anaemisch; keine Drüsenschwellungen, kariöses Gebiß, Tonsillen reizlos, lautes systoliches Geräusch über dem ganzen Herzen. Milz nicht palpabel, auch sonst kein pathologischer Befund. Temp. 38,4°, Puls 100, Senkungsreaktion 145/157 (Westergreen), Blutungszeit 10 Min., Gerinnung tritt nicht ein. Blutbild: Hgb. 32%, Erythr. 1 050 000, F. J. 1,6, Leuk. 10 700, 42% Myeloblasten, 6% Promyelo., 4% Myelo., 5% Metam., 6% Stab., 23% Segm., 13% Lymph., 1% Mono.; Myeloblasten teils groß- und rundkernig, teils gelappt und kleinkernig (Mikroform), stark vakuolisiert, hin und wieder Auerstäbchen; Erythr.: starke Aniso-, vereinzelt Mikro-, Makro- und Poikilocytose; Thromb.: stark vermindert. Blutkultur auch später immer negativ. St. P.: das Gesichtsfeld ist jeweilig von kernhaltigen Zellen fast ausgefüllt; fast ausschließlich Myelo-, und hochunreife Promyelocyten sowie zahlreiche Myeloblasten vom oben beschriebenen Typ. Häufig auch hochunreife eosinophile Zellen, die durchweg auch basophile Granula aufweisen; Stab- und Segmentkernige kaum vorhanden. Verhältnismäßig wenig kernhaltige rote Zellen, vor allem Normo- und Erythroblasten, ganz vereinzelt Proerythroblasten. Thrombocyten stark vermindert, vereinzelt liegend, keine Megacariocyten, zahlreiche Kernschatten. Diagnose: akute myeloische bzw. Myeloblastenleukaemie. Verlauf: Wiederholte Bluttransfusionen sowie Eisen- und Arsengaben bringen keine Besserung. Hgb. bleibt mit 30% unverändert, die Leuk. sinken bei gleichem Differentialbild auf 8 000, die fast septischen Temperaturen bestehen weiter. Am 18. Tage tritt eine petechiale Blutung in der Bauchhaut auf. Leuk. 3 700 bei 24% Myeloblasten, 3% Myelo., 11% Metam., 6% Stab., 36% Segm., 18% Lymph., 1% Übg., 1% Türk. — Es wird mit einer Röntgenbestrahlung der Knochen begonnen, doch können nur 4 Bestrahlungen vorgenommen werden, da die Frau zu elend ist. Danach 5 700 Leuk. bei 11% Myelobl. und 42% Segm. bei 1% Eos., Rest Lymph. Am 33. Tage bei 5 400 Leuk. nur noch 3% Myelobl., 2% Promyelocyten, 3% Myelo., 6% Stab., 49% Segm., Rest Lymph. — Nach wie vor besteht eine hochgradigste Anaemie von nur 18% Hgb. und 800 000 Erythr., obwohl fortlaufend Transfusionen gemacht werden. Als weitere Komplikationen treten Glutealabszesse auf. Am 41. Tage bei 25% Hgb. 1 400 Leuk., davon 2% Myelobl., 2% Metam., 2% Stab., 40% Segm., Rest Lymph. — Trotz aller Maßnahmen sinken die Leuk. weiter ab, erreichen die Zahl 1 000, später 900 und schließlich werden am Tage vor dem Tode nur noch 300 Leuk. bei 4% Metam., 6% Stab., 20% Segm. und 70% Lymph. gezählt. Obduktion: Anaemie aller Organe, rechte Tonsille zeigt nekrotische Herde, Milz 175 g, derb. Im Verlauf des gesamten Colons zeigen sich über die ganze Schleimhaut verstreut kleine, stecknadel- bis linsengroße, kraterähnliche Stellen, die den solitären Lymphknoten aufsitzen. Das K. M. ist gelbrot verfärbt und zeigt sich im Bereiche der Wirbel gallertig verändert. Mikroskopisch: chronische Panmyelophthise.

*Vgl. Klin. Abend, Schles. Ges. f. vaterl. Cultur, Breslau, 18. I. 1939.

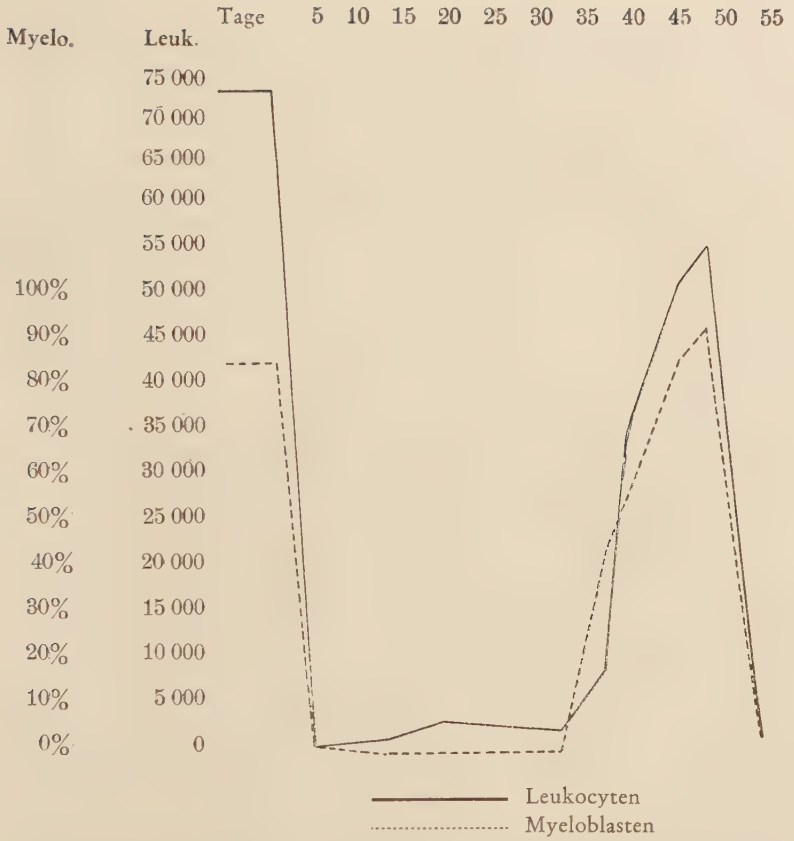
Während wir also klinisch und haematologisch eine Myeloblastenleukämie vor uns haben, die in eine Panm. ausgeht, zeigt sich pathologisch-anatomisch nur noch eine Panm. Wir aus der Literatur hervorgeht, ist ein Zusammentreffen von Myeloblastenleukaemie und Panm. häufig zu finden. Meist wird dann aber anfänglich ein neutropenisches Bild, das später in ein leukaemoides bzw. leukaemoides umschlug, beschrieben. Gutzeit, Borchhardt, Schäfer, sowie unsere Beobachtungen 28 und 29 schildern solche Bilder. Der bei dieser Pat. beobachtete Umschlag von der „Plus- zur Minusseite" ist dagegen nur seltener beschrieben worden (Weindel, Frank, Kißling). Oft handelte es sich dann um Leukaemien, die unter der Einwirkung von Röntgen- bzw. Thorsium-X-Strahlen als Panm. endeten. Retrospektiv dürfte das hier vorliegende Krankheitsbild relativ einfach zu klären sein. Das in den ersten Tagen angefertigte St. P. zeigt ein Nebeneinander von enormer Myelopoese und einer völlig aregenerativen Erythro- und Thrombopoese; zusammen mit dem pathologisch-anatomischen Befunde dürfte es sich um eine chronische Panm. handeln, bei der das myeloische System in einer letzten Anstrengung eine myeloblastische Reaktion zustande brachte, die klinisch als Myeloblastenleukaemie imponierte.

Pat. 31: Ma. Gö. Anamnese: Die Mutter gibt an, daß das Kind bis Juni 1938 immer gesund war. Allmählich fiel eine zunehmende Müdigkeit und Blässe auf, und eines Tages trat ein punktförmiger, roter Ausschlag an der Bauchhaut auf. Das Kind wurde in eine Klinik gebracht und bekam wegen „Anaemie" mehrere Bluttransfusionen. Danach befand sich der Junge eine Zeitlang in gutem Allgemeinzustand. Im Herbst 1938 traten die gleichen Erscheinungen wieder auf, und als heftiges Nasenbluten auftrat, kamen die Eltern mit dem Kinde zu uns. Befund: 3½ j. Junge in schlechtem Allgemeinzustand. In den Axillen sowie inframandibular finden sich kleinere Drüsen, die Milz steht 4 Querfinger unter dem Rippenbogen. Dazu bestehen heftiges Nasenbluten sowie ausgedehnte Petechien an den Streckseiten der Unterschenkel. Temp. 39,4°. Blutbild: 54 E Hgb., 2 040 000 Erythr., 73 300 Leuk., davon 86% typische Myeloblasten, 3% Segm., 11% Lymph. Erythr.: deutliche Aniso-, Mikro- und Makrocytose. Thromb. 54 000. Oxydasereaktion in den Myeloblasten leicht positiv. Diagnose: akute Myeloblastenleukaemie. Verlauf: Der Junge bekommt neben Haemostypticis 2 kleine Bluttransfusionen von je 100 ccm. Am 4. Tage wird ein St. P. gemacht, das ein fast leeres Mark ergibt. Neben einer völlig aregenerativen Erythro- und Thrombopoese finden sich nur in jedem 2. bis 5. Gesichtsfeld 1 Myeloblast; am 5. Tage zeigt der neue Blutstatus ein völlig verändertes Bild: 34 E Hgb., 900 Leuk., 2% Myelobl., 1% Metam., 5% Stab., 11% Segm., 79% Lymph. — Das Kind ist völlig apathisch, das Nasenbluten hält trotz aller Mittel an; da bei jeder Injektion ausgedehnte Haematome auftreten, muß von jeglicher Injektionstherapie, eingeschlossen Bluttransfusionen, Abstand genommen werden. Trotzdem erholt sich der Junge langsam. In den nächsten 20 Tagen steigen die Leuk. auf 2 000 Zellen bei 25 bis 35% Neutrophilen, ca. 70% Lymph. Myeloblasten sind nicht mehr vorhanden. Am 32. Tage zählen wir 2 000 Leuk., 8% Metam., 4% Stab., 25% Neutr., 5% Eos., 58% Lymph. — Am 37. Tage erfolgt ein

Anstieg der Leuk. auf 13 400, davon 76% Myelo., 1% Prmoyel., 1% Myel., 1% Metam., 4% Stab., 5% Segm., 12% Lymph. — In kurzer Zeit steigen die Leuk. weiter an und erreichen am 4 6. Tage 51 500, davon 83% Myelobl., 3% Promyelo., 6% Neutr. und 8% Lymph., Thromb. 37 000. Am 4 9. Tage finden sich 55 200 Leuk. bei 92% Myelobl. 4 Tage später erfolgt ein neuer Absturz, dieses letzte Blutbild zeigt 20 E Hgb. und 55 Leuk., davon 5% Myelobl., 16% Neutr. und 79% Lymph. — Wenige Tage später kam der Junge ad exitum.*) Obduktion: aus besonderen Gründen konnte eine Sektion erst 48 Stunden post mortem erfolgen, die sich auf Leber, Milz, Niere und Knochenmark beschränken mußte. Knochenmark: Es findet sich das Bild einer erschöpften und atypisch gewordenen leukaemoiden Reaktion. In der Reifungszone liegen ziemlich zahlreich kleinere und etwas größere Zellen, die denen der Lymphadenose ähneln und oxydase-negativ sind. Die Milz zeigt extramedulläre Myelopoese, wobei nicht gesagt werden kann, ob es sich um einen toxisch oder leukaemisch bedingten Vorgang handelt. Die Leber zeigt keinen Anhalt für eine leukaemische Infiltration. In der Nierengegend fanden sich schließlich Infiltrate wie bei Leukaemien; die hier gefundenen kleineren und größere Zellen ähnelten den Zellen des K. M. Der Pathologe hält das Bild am ehesten für eine Lymphadenose.

Das vorliegende Krankheitsbild stellt klinisch und pathologisch-anatomisch eine Rarität dar. Wir können bei einer Myeloblastenleukaemie den wiederholten Umschlag zu einem panmyelophthitischen Bild beobachten; dabei handelt es sich nicht nur um geringgradige leukaemische bzw. myeloische Reaktionen, sondern um Wellenbewegungen von extremen Zahlen. Wir beobachten im Laufe von 5 Tagen einen Absturz der Leukocyten von 73 300 Zellen mit 86% Myeloblasten auf 900 Leuk. — Dieser Vorgang kann dann in ähnlichen Ausmaßen noch ein zweites Mal gesehen werden. Unseres Wissens ist eine solche Beobachtung noch nie gemacht worden. Kißling hat zwar auch den wiederholten Umschlag von einer Agr. in eine myeloische Reaktion gesehen, jedoch bleibt die hier auftretende Leukocytenzahl unter 5000. Es sind auch Umschläge von Agr. in leukaemische Bilder mit hohen Zahlen, u. a. von Rohr, beschrieben, wobei es sich dann meist um leukaemoide Reaktionen bei oder nach überstandener Agr. handelt; ein wellenförmiger Verlauf mit solch extremen Zahlen ist uns jedoch nicht bekannt. Bevor wir eine Deutung dieses Vorganges versuchen, wollen wir erst den scheinbaren Widerspruch zwischen dem Pathologen und uns klären; es ist dabei zu betonen, daß eine Obduktion erst 48 Stunden post mortem vorgenommen werden konnte. Während wir einwandfrei Myeloblasten mit schwach positiver Oxydasereaktion gesehen haben, glaubt der Pathologe eher an eine Lymphadenose; er kann jedoch nur eine „Ähnlichkeit" mit Lymphadenosezellen finden und auch sonst war gerade hier in den einzelnen Organen ein Nebeneinander von leukaemoiden und leu-

*) Über die Schwankungen im weißen Blutbild gibt am besten die Kurve auf S. 41 Auskunft.



kaemischen Infiltrationen zu finden, das in keiner Beziehung eindeutig war. Auch will ja eine negative Oxydasereaktion post mortem nichts besagen. Da sich schließlich in dem Blutbild eine große Anzahl von myeloischen Vorstufen fanden, muß hier an einer Myeloblastenleukaemie festgehalten werden. Bei dem schon erwähnten Vortrag äußerten sich Gutzeit und Grunke zu dieser Frage in gleicher Weise.

Wenn wir — wie schon früher erwähnt — gewisse Einschränkungen in die absolute Zuverlässigkeit der Diagnostik durch ein Sternalpunktat machen müssen, so darf man hier bei dem völligen Übereinstimmen von Blutbild und St. P. im Stadium der Myelophthise wohl gewisse Schlüsse ziehen. Wir finden ein leeres Mark und auch später post mortem den gleichen Befund. Trotzdem eine ungeheure myeloblastische Reaktion, die wohl kaum aus einem solch schwer geschädigten Mark stammen dürfte, zumal von dem letzten leukaemischen Bilde nur wenige

Tage bis zum Tode vergingen. Daher muß man wohl annehmen, daß die leukaemischen Bilder durch die extramedulläre Myelopoese erzeugt sind. Fleckförmige Regenerationsherde im Mark wird man bei einem solchen Prozeß kaum annehmen können, zumal das Knochenmark ausgedehnt der Verfettung verfallen und erschöpft war.

Bei Vergleich der beiden zuletzt beschriebenen Pat. haben wir klinisch und haematologisch gesehen, eine Myeloblastenleukaemie vor uns, die in eine Myelophthise ausgeht. Während jedoch das eine Mal eine chronische Panm. vorliegt, besteht im zweiten Falle eine echte Leukaemie; genetisch liegen also zwei ganz verschiedene Geschehen vor und nur der Pathologe kann die letzte Klärung bringen, wobei auch das, wie im letzten Fall, nicht einmal einwandfrei gelingt.

Mit diesen beiden letzten Beobachtungen schließt sich gleichsam der Kreis; wir sind wieder bei der „Granulopenie" angelangt. Überblicken wir diese Arbeit, so sehen wir, daß von der einfachen Granulocytopenie zur Panmyelophthise eine ununterbrochene Reihe führt und daß auch von der einfachen Leukocytose über die „Hyperleukosen" zur Leukaemie vom klinischen und haematologischen Standpunkt aus fließende Übergänge bestehen. Dies gilt zumindest von den akuten Leukaemien, die ja wiederum, wie die Literatur und unsere Beobachtungen zeigen, in engster Wechselbeziehung zu der Panm. stehen.

Gehen wir die einzelnen Krankheitsberichte durch, so fällt auf, daß die meisten Anamnesen nicht „leer" sind. Ob es nun eine „Schuppenflechte", ein „Asthma" oder das „Rheuma" ist, es läßt sich fast immer ein chronischer Reiz infektiöser Natur oder anderer Art nachweisen. Seiler hat besonders darauf hingewiesen, daß bei allen diesen Kranken der Rheumatismus im weitesten Sinne des Wortes eine Hauptrolle spielt. Ist dann die Anamnese einmal „leer", so deckt häufig der Pathologe eine alte Endocarditis oder Thrombose usw. auf. Damit aber nicht genug, häufig finden wir irgend eine Angabe, die auf eine konstitutionelle Minderwertigkeit hinweist. Häufig besteht dann eine Tuberkulose in der Familie, die Neigung zur Nesselsucht, oder es kommt zu der Angabe, daß der Pat. immer „schwächlich" gewesen ist. In zwei Fällen sind Pat. dement; bei einem Kind, das eine „leere" Anamnese hat (Nr. 19), zeigt die Familienanamnese konstitutionell höchst minderwertige Eltern bzw. Geschwister auf. Und wenn man weiß, wie schwer es ist, bei vielen Leuten eine auch nur einigermaßen genaue Anamnese aufzunehmen, so wird man von den wenigen Kranken, die anscheinend nichts von Belang aufzuweisen haben, auch noch den einen oder anderen abstreichen können. Wir müssen daher zusammenfassend sagen, daß, kurz ausgedrückt, ein chronischer

Reiz im weitesten Sinne bei allen diesen Kranken eine Rolle spielt, darüber hinaus scheint aber die Konstitution von vielleicht größerer Bedeutung zu sein als man bisher anzunehmen geneigt war. Shungo Osato hat darauf hingewiesen und bemerkt, daß vielleicht auch gewisse rassische Unterschiede eine Rolle spielen; die Beobachtungen von Wolf, Arneth, Hoff sowie unser eigener Hinweis lassen schließlich auch auf erbbiologische Vorgänge schließen.

Wenn wir nun auf die ausführlich geschilderten experimentellen Arbeiten hinweisen, wo es gelang, durch irgend einen Reiz ähnliche oder gleiche Bilder, wie sie in dieser Arbeit beschrieben sind, zu erzeugen und weiterhin sehen, daß sicherlich dem chronischen Infekt bei Entstehung dieser „Blutkrankheiten" eine Hauptrolle zufällt, so dürfte ein Zusammenhang nicht von der Hand zu weisen sein. Ganz besonders aufschlußreich in dieser Richtung sind unsere Kranken 28 und 29, zumal sie über längere Zeit verfolgt werden konnten. Auf eine Thrombophlebitis hin entwickelt sich bei beiden allmählich das Bild einer Myeloblastenleukaemie. Dabei erscheint beachtenswert, daß anfänglich bei dem Pat. 28 die für eine Lebercirrhose bzw. Splenomegalie typische Leukopenie gefunden wurde, die dann in der Leukaemie endete. Daß es sich hier keinesfalls um ein zunächst aleukaemisches Stadium gehandelt hat, geht aus den Blutbildern einwandfrei hervor. Der andere Kranke dagegen zeigt, wohl durch die vielen vorangegangenen Infekte bedingt, eine anhaltende Leukocytose, die allmählich zur Myeloblastenleukaemie wird. Schließlich aber hat bei beiden der chronische Reiz zur Leukaemie geführt. Man sucht seit langem Beziehungen zwischen Leukocytose bei Infektionskrankheiten — also einem reaktiven Geschehen — und Leukaemie zu finden. Kreß deutet auf die weitgehende Analogie im histologischen Bilde zwischen solchen Metaplasien und den Leukaemien hin. Auch Sternberg (zit. nach Leuchtenberger) glaubt bei Agr., Leukaemie und lymphatischer Reaktion nur eine verschiedene Reaktionsform des haematopoetischen Apparates auf einen schweren Infekt vor sich zu haben. Hier soll auch nochmals auf die Arbeiten von Storti hingewiesen werden, dem es gelang, durch Benzpyren nicht nur ein Carcinom, sondern auch eine Leukaemie zu erzeugen. Sieht man z. B. die histologischen Bilder des letztgenannten Pat., so ist man versucht, sich diesen Ansichten anzuschließen. Es kommt weiterhin dazu, daß wir an Hand dieser Beobachtungen verschiedene „Blutbilder" auf den gleichen Reiz beobachten können. Wir sehen bei akut Infekten wie Mumps, Angina und Diphtherie, in atypischer Weise Leukopenien auftreten (Pat. 3, 4, 7); ein gleiches konnten wir bei Abszessen sehen (Pat. 13, 18) und schließlich reagieren die beiden wieder-

holt zitierten Pat. auf eine Splenomegalie in atypischer Weise mit einem leukaemieartigen Bilde. Ähnliche atypische Reaktionsformen auf bestimmte Infekte sind hinreichend bekannt, d. h. das Blutbild kann auf den gleichen Reiz mit verschiedener Reaktion antworten und „nicht immer macht der Typhus eine Leukopenie und die Pneumonie eine Leukocytose" (Kreß).

Wenn wir nun noch erfahren, wie es rein experimentell gelingt, durch den gleichen „Stoff" Leukopenie und Leukaemie zu erzeugen, so kommen wir zu der Überzeugung, daß diese hier geschilderten „Blutbilder" nicht Ausdruck einer bestimmten Krankheit, sondern nur ein reaktives Geschehen sind. Wir müssen feststellen, daß z. B. die Zufuhr von kolloidalen Kohlehydraten eine Agr. machen kann; ein gleiches vermag aber auch eine Coli-Vakzine, das Spritzen von Gallensaft, das Pyramidon, das Prontosil oder aber auch eine Extraktion eines Granuloms auszulösen. Die Zahl dieser „Stoffe" ließe sich noch erheblich vermehren. Wir wissen aber auch, daß ein Teil dieser Mittel das entgegengesetzte Blutbild, nämlich leukaemoide Bilder bzw. Myeloblastenleukaemien hervorrufen kann, was bei den engen Beziehungen gerade dieser beiden Extreme, die ja auch klinisch immer wieder beobachtet werden kann, nicht so sehr überrascht. Hier soll die jüngst beschriebene Leukaemie durch Röntgenstrahlen (Weitz) nicht unerwähnt bleiben. In völlig atypischer Weise bekommt eine Röntgenassistentin eine Leukaemie als Ausdruck einer chronischen Strahleneinwirkung.

Wie wir uns darzustellen bemühten, führt ja auch von der Agr. zur akuten Myeloblastenleukaemie ein so fließender Übergang, daß man an verschiedene „Krankheiten" nicht mehr glauben möchte. Diese Ansicht wird durch Beobachtungen aus der Literatur noch weiter unterstützt, wobei vor allem Seiler, Vonkennel, Kreß u. a. die gleichen Ansichten bereits äußerten. Daher möchten wir unsere Vorstellung von allen diesen „Bluterkrankungen" wie folgt zusammenfassen.

Von der Agr. zur Panm. und von der Leukocytose zu den akuten Leukaemien führten so fließende Übergänge, daß eine Trennung in scharf umrissene Krankheitsbilder kaum mehr möglich ist. Wir glauben vielmehr, daß es sich hier um ein reaktives Geschehen des myeloischen Gewebes auf irgend einen Reiz im weitesten Sinne handelt, wobei Dispositon sowie sicherlich auch erbbiologische Momente eine Rolle spielen. Die engen Beziehungen zwischen Myeloblastenleukaemien und Agr., wie sie an Hand dieser Arbeit beschrieben wurden, legen die Vermutung nahe, daß akute Leukaemien und Agr. vielleicht gar nicht so etwas Gegensätzliches sind, wie man bisher annahm. Vielleicht besteht die Auffassung der Autoren zurecht, die hier nur eine Plus-Minus-Variante des blutbildenden Gewebes sehen. Doch

ist das bisher zusammengetragene Material zu gering, um einen definitiven Schluß zuzulassen.

Zusammenfassung.

1. Es wird ein kurzer Überblick über die einschlägige Literatur gegeben.
2. An Hand von 31 Beobachtungen wird aufgezeigt, daß von der Agr. zur Panm. und von der Leukocytose bis zur leukaemischen Reaktion fließende Übergänge bestehen.
3. Es werden enge Beizehungen zwischen Myeloblastenleukaemie und Agr. beschrieben.
4. Der Verfasser kommt auf Grund seiner Beobachtungen sowie der Literatur zu der Ansicht, in den geschilderten Krankheitsbildern ein reaktives Geschehen des Knochenmarks bzw. myeloischen Gewebes auf einen Reiz im weitesten Sinne und nicht eine Krankheit suis generis zu sehen, wobei konstitutionelle bzw. dispositionelle Momente im Sinne einer begünstigenden Ausgangslage eine große Rolle spielen.*)

Zum Schluß möchte ich Herrn Primärarzt Dr. Steinbrinck für die Überlassung des Themas und Herrn Prof. Dr. Gutzeit für die Übernahme der Arbeit meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

---

*) Auf der 2. Tagung der Haem. Dtsch. Gesellsch. Pyrmont 1939, deren Ergebnisse nicht mehr berücksichtigt werden konnten, fand der Verfasser eine weitgehende Bestätigung seiner Ansicht.

Literatur

R. Adelheim: Mü. Med. Wch. 1937, Nr. 23.
P. G. Ahlberg, Nils u. Nordemann: Fol. haem. 1938, 60, 259.
Arinkin: Fol. haem. 1929, 38, 233.
J. Arneth: Zschr. klin. Med. Bd. 130, H. 5.
— Fol. haem. 55, H. 1.
L. Aschoff: Med. Klin. 1937, 1521.
A. Bennet u. Fr. Pfeiffer: Mü. Med. Wch. 1929, 1283.
Bickel: Wien. klin. Wch. 1929, 1186.
Bix: Wien. klin. Wch. 1928. Nr. 33.
Bock: Kli. Wo. 1935, Nr. 20.
— Zbl. inn. Med. 1935 Nr. 13.
— Fol. haem. 1930 Bd. 42.
— Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1935.
Borchhard: Med. Klin. 1930, 341.
Brogsitter u. Kreß: Virch. Arch. 1930, 276, 768.
Brogsitter u. Schmidt: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1931, 170.
Brogsitter: Fol. haem. 1925, 31, 149.
Brugsch: Zbl. inn. Med. 1929, 111, 485.
Bürger u. Uiker: Kli. Wo. 1937, 10, 334.
H. E. Büttner: Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1935.
Disselmeyer u. Zorn: Mü. Med. Wch. 1937, 247.
Dudel: Med. Klin. 1933, Nr. 21.
Eisler: Kli. Wo. 1937, 22, 788.
Eisenstädt: Dtsch. med. Wch. 1935, 39, 1556.
B. Ercklentz: Fol. haem. 1935, H. 4.
Frank: Schittenhelms Handbuch II, S. 289.
O. Franke: Fol. haem. 1930, 40, 419.
Gutzeit: Kli. Wo. 1935, Nr. 32.
Güthlein: Fol. haem. 1930, 39, 196.
T. Hellmann: Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1935.
Hennig: Dtsch. Arch. d. klin. Med. 1936, 5, 172.
Herlemann: Fol. haem. 1936, 55, 3/4.
F. Hoff: Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1935.
Hofmeier: Berlin. Gesellschaft f. Kinderheilkunde 1937.
Holten, Nielsen, Transbol: Kli. Wo. 1935, 1120, Ref.
Kißling: Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1935.

Klima: Kli. Wo. 1937, Nr. 28.
— Sternalpunktat und Knochenmarksbild bei Blutkrankheiten.
Krauel: Kli. Wo. 1937, 1245.
Kreß: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1934, 176.
Kugelmeier: Fol. haem. 1935, H. 4.
Küpper: Kli. Wo. 1935, 47, 1684.
Leuchtenberger: Fol. haem. 1929, 39, 1.
O. Matthes: Frankf. Med. Gesellsch. 15. 1. 1936.
— Kli. Wo. 1935, 615.
Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik 1923.
— Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1935.
C. Oestreich: Fol. haem. 1931, 44, 137.
H. Otto: Fol. haem. 1938, H. 1.
H. Penzold: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 180, 1.
P. Plum: Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1935.
Ratschek: Kli. Wo. 1936, 11, 397.
K. Rohr: Fol. haem. 1936, 55, H. 3/4.
— Mü. Med. Wch. 1935, 460.
O. Rösler: Fol. haem. 1931, 44, 62.
L. Roemheld: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 182, H. 1.
Ryachi-Akiba: Virch. Arch. 260, 262.
Schilling: Blut und Trauma, Jena 1932.
— Med. Klin. 1932, 784.
— Med. Welt 1934, 33, 1143.
— Kli. Wo. 1936, 11, 397.
— Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1935.
Schittenhelm: Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1935.
Schretzenmeyer: Med. Klin. 1935, 417.
W. Schultz: Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1935.
— Kli. Wo. 1929, 1530.
— Med. Klin. 1922, 977.
— Med. Welt 1934, 33, 1448.
— Mü. Med. Wch. 1928, 39, 1667.
W. Schuetz: Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1935.
W. Schuetz u. Greif: Fol. haem. 1938, 59, 1.
Schulten: Die Sternalpunktion, Thieme, Leipzig 1937.
Schur: Dtsch. Med. Wch. 1934, Nr. 24.
— Med. Klin. 1937, 504.
K. Seggel: Zbl. klin. Med. 1938, 563.
J. Seiler: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1935, 170.
Seiler u. W. Heisler: Mü. Med. Wch. 1935, 15, 577.
Shungo Osato: Fol. haem. 1931, 44 H. 4.
— Fol. haem. 1934, 53 S. 42.
Simchowitz: Med. Klin. 1930, 1824.
R. Staehlin: Mü. Med. Wch. 1938, Nr. 37.
Staub: Kli. Wo. 1938, 1501.

W. Steinbrinck: Med. Welt 1938, Nr. 11.
— Fol. haem. 1938, 351.
— Klin. Abend.
Stern u. Hartmann: Kli. Wo. 1928, 1230.
Sternberg: Henke-Lubarsch, Blutkrankheiten.
A. Stocke: Fol. haem. 1930, 40, S. 40.
Strumia: Amer. J. med. Sec. 187, 826—837 zit. Heß, Zbl. inn. Med. 1935, 108.
O. Teichmann: Fol. haem. 1936, 56, 2/3.
Tudyka: Kli. Wo. 1930, 696.
Türck: Wien. Kli. Wo. 1907, 157.
Vaupel: Dissertation 1938, Breslau.
Vonkennel: Med. Klin. 1934, 123.
Wallbach: Wien. Med. Wch. 1937, 351.
W. A. Weil: Wiesbaden 1935.
Weindel u. Engel: Med. Klin. 1935, 1235.
H. Willi: Zbl. Kinderheilkunde 142, 2/3.
S. Wolf: Zbl. Kinderheilkunde 1935, 144, 357.
E. Wolf: Fol. haem. 1931, 1931, Bd. 44.
W. D. Wyschegorodzewa: Fol. haem. Bd. 53, H. 3.
Zange: Wiesbaden 1935.
Zittkowsky: Wien. Kli. Wo. 1927, 44, 45.
— Wien. Kli. Wo. 1931, 203.

Lebenslauf

Ich, Johannes Koschel, wurde am 14. März 1907 als Sohn des 1930 verstorbenen Hotelbesitzers Josef Koschel und seiner Ehefrau Margarete, geb. Walloschek in Oberglogau OS. geboren, bin katholischer Konfession und rein arischer Abstammung.

Nach Besuch der dortigen Volks- und höheren Knabenschule legte ich infolge Übersiedlung meiner Eltern nach Breslau am hiesigen Matthias-Gymnasium 1928 mein Abiturium ab. Nach einem Studium von 11 Semestern Medizin an den Universitäten Breslau und Freiburg im Breisgau bestand ich am 31. Januar 1934 in Breslau mein medizinisches Staatsexamen. Mein praktisches Jahr leistete ich auf der inneren Abteilung des Allerheiligen-Hospitals (Prof Dr. Ercklentz) ab und erhielt am 15. Februar 1935 meine Bestallung als Arzt. Ich blieb noch ein Jahr an der erwähnten Abteilung als Volontärarzt nud wurde schließlich am 7. April 1936 an der Inneren Abteilung des städt. Wenzel-Hancke-Krankenhauses als Assistenzarzt angestellt, wo ich bis heute tätig bin. Während dieser Zeit bearbeitete ich neben meiner sonstigen klinischen Tätigkeit das Thema der hier vorliegenden Doktorarbeit, das mir von Herrn Primärarzt Dr. Steinbrinck gestellt worden war. Seit 14. April 1938 bin ich verheiratet.